



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**



Мр Марина Јовић

**Н -ТЕРМИНАЛНИ Б – ТИП НАТРИУРЕТСКИ ПЕПТИД
(НТ-проБНП) КАО МАРКЕР ЗА ПРОЦЕНУ
ПЕРИОПЕРАТИВНОГ РИЗИКА НАКОН ВЕЛИКИХ
НЕКАРДИОХИРУРШКИХ ИНТЕРВЕНЦИЈА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор : проф.др Слободан Јанковић

Крагујевац, 2014.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ПЕРИОПЕРАТИВНИХ КОМПЛИКАЦИЈА ..	1
1.2. БОДОВНИ СИСТЕМИ ЗА ПРЕДИКЦИЈУ ПЕРИОПЕРАТИВНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ КОМПЛИКАЦИЈА	3
1.2.1. Голдманов мултифакторски индекс	3
1.2.2. Детскијев индекс за процену срчаног ризика	4
1.2.3. Ревидирани индекс за срчани ризик (RCRI) – Лијев индекс	6
1.3. ВОДИЧИ ЗА ПЕРИОПЕРАТИВНУ ПРОЦЕНУ РИЗИКА НЕКАРДИОЛОШКИХ ХИРУРШКИХ ПРОЦЕДУРА	8
1.4. БИОМАРКЕРИ У ПРЕДИКЦИЈИ НЕПОЖЕЉНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ДОГАЂАЈА	10
1.4.1. Б-мождани натриуретски пептид и Н-терминални фрагмент проможданог натриуретског пептида у предикцији непожељних кардиолошких догађаја	11
1.4.2. Високосензитивни тропонин Т као биохемијски маркер у предикцији непожељних кардиолошких догађаја	14
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	16
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	17
3.1 СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА	17
3.2. ОПШТИ ОБЛИК СТУДИЈЕ	17
3.2.1. Дизајн студије	17
3.2.2. Дефинисање параметара и обележја истраживања	21
3.2.3. Преглед опсервираних параметара	23
3.2.4. Тест листе истраживања	24
3.3. ИСХОД СТУДИЈЕ – СМРТНОСТ И КАРДИОВАСКУЛАРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ	30

3.4. РЕВИДИРАНИ ИНДЕКС ЗА СРЧАНИ РИЗИК – ЛИЈЕВ ИНДЕКС	30
3.5. ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ Н–ТЕРМИНАЛНОГ ПРОМОЖДАНОГ НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА	31
3.6. ОДРЕЂИВАЊЕ ВИСОКОСЕНЗИТИВНОГ ТРОПОНИНА Т И ДРУГИХ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА	32
3.7. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	33
3.8. ИЗВЕШТАЈ ЛОКАЛНОГ ЕТИЧКОГ ОДБОРА	33
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	34
4.1. СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА И ЊЕНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ	34
4.1.1. Расподела пацијената по полу, животном добу и индексу телесне масе	34
4.1.2. Конвенционални фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет у испитиваној популацији	36
4.1.3. Расподела пацијената у односу на преоперативни кардиоваскуларни морбидитет	36
4.1.4. Расподела некардиоваскуларног морбидитета у опсервираној популацији	37
4.1.5. Функционалне класификације и испитаници	38
4.1.6. Преоперативни електрокардиограм, артеријски крвни притисак и срчана фреквенција у испитиваној популацији	39
4.1.7. Преоперативни ехокардиографски налаз у испитиваној популацији ..	40
4.1.8. Преоперативне вредности Н терминалног проможданог натриуретског пептида, високосензитивног тропонина Т и међуоднос кардиобиомаркера са осталим опсервираним параметрима	42
4.1.9. Преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара у испитиваној популацији	44
4.1.10. Заступљеност и структура кардиолошке медикаментне терапије у испитиваној популацији	45
4.1.11. Хируршке процедуре и испитивана популација	46

4.1.12. Лијев ревидирани индекс за срчани ризик и процена периоперативног ризика у испитиваној популацији	47
4.2. ПЕРИОПЕРАТИВНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ И ОПСЕРВИРАНА ОБЕЛЕЖЈА	48
4.2.1. Периоперативне компликације и расподела пацијената у односу на пол, животно доба и индекс телесне масе	48
4.2.2. Периоперативне компликације и конвенционални фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет	49
4.2.2.1. Артеријска хипертензија и периоперативне компликације	50
4.2.2.2. Хиперлипидемија и периоперативне компликације	51
4.2.2.3. Шећерна болест и периоперативне компликације	51
4.2.2.4. Гојазност и периоперативне компликације	52
4.2.2.5. Дуванска зависност и периоперативне компликације	53
4.2.2.6. Породична предиспозиција за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет и периоперативне компликације	53
4.2.3. Периоперативне компликације и кардиоваскуларни морбидитет	54
4.2.3.1. Ишемијска болест срца и кардиоваскуларне компликације	54
4.2.3.2. Конгестивна срчана слабост и периоперативне компликације ..	56
4.2.3.3. Перманентна атријална фибрилација и периоперативне компликације	56
4.2.3.4. Цереброваскуларне болести и периоперативне компликације	57
4.2.3.5. Периферне артеријске болести и периоперативне компликације	57
4.2.4. Периоперативне компликације и некардиоваскуларни морбидитет ...	58
4.2.5. Периоперативне компликације и функционалне класификације	60
4.2.5.1. NYHA класе и периоперативне компликације	61
4.2.5.2. CCS класе ангинозних тежоба и периоперативне компликације .	62
4.2.5.3. Duke Activity Status Index и периоперативне компликације	63
4.2.6. Периоперативне компликације и преоперативни електрокардиограм, артеријски крвни притисак и срчана фреквенција	64
4.2.7. Периоперативне компликације и преоперативни ехокардиографски налаз	66
4.2.8. Преоперативне вредности НТ-проБНП-а у предикцији кардиоваскуларних компликација	68
4.2.9. Преоперативне вредности високо сензитивног тропонина Т у предикцији кардиоваскуларних компликација	70

4.2.10. Периоперативне кардиоваскуларне компликације и преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара	72
4.2.11. Периоперативне кардиоваскуларне компликације и кардиолошка медикаментна терапија	74
4.2.12. Хируршке процедуре и постоперативне компликације	75
4.2.13. Лијев индекс и анализа појединачних случајева оперисаних пацијената са компликацијама	77
4.2.7.1. <i>Лијева класа I и анализа периоперативних компликација</i>	77
4.2.7.2. <i>Лијева класа II и анализа периоперативних компликација</i>	78
4.2.7.3. <i>Лијева класа III и анализа периоперативних компликација</i>	78
4.2.7.4. <i>Лијева класа IV и анализа периоперативних компликација</i>	80
4.2.7.5. <i>AUROC анализа Лијевог индекса у предикцији периоперативних компликација</i>	80
4.3. ПОСТОПЕРАТИВНИ СМРТНИ ИСХОДИ И ОПСЕРВИРАНА ОБЕЛЕЖЈА	83
4.3.1. Расподела пацијената у односу на постоперативни смртни исход према полу, животном добу и индексу телесне масе	83
4.3.2. Постоперативни смртни исходи и конвенционални фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет	84
4.3.2.1. <i>Постоперативни смртни исходи и артеријска хипертензија</i>	85
4.3.2.2. <i>Постоперативни смртни исходи и хиперлипидемија</i>	85
4.3.2.3. <i>Постоперативни смртни исходи и шећерна болест</i>	86
4.3.2.4. <i>Постоперативни смртни исходи и гојазност</i>	87
4.3.2.5. <i>Постоперативни смртни исходи и дуванаска зависност</i>	87
4.3.2.6. <i>Постоперативни смртни исходи и породична предиспозиција за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет</i>	88
4.3.3. Постоперативни смртни исходи и кардиоваскуларни морбидитет .	88
4.3.3.1. <i>Исхемијска болест срца и периоперативна смртност</i>	89
4.3.3.2. <i>Срчана слабост и периоперативна смртност</i>	90
4.3.3.3. <i>Атријална фибрилација и периоперативна смртност</i>	90
4.3.3.4. <i>Преоперативна цереброваскуларна болест и периоперативна смртност</i>	91
4.3.3.5. <i>Преоперативна болест периферних артерија и периоперативна смртност</i>	91
4.3.4. Преоперативни некардиоваскуларни морбидитет и периоперативни смртни исходи	92
4.3.5. Функционалне класификације кардиоваскуларних болесника и периоперативни смртни исходи	93
4.3.5.1. <i>NYHA класе и периоперативни смртни исходи</i>	94

4.3.5.2. <i>CCS</i> класе ангинозних тегоба и периоперативни смртни исходи	95
4.3.5.3. <i>Duke Activity Status Index</i> и периоперативни смртни исходи	96
4.3.6. Периоперативни смртни исходи и преоперативни електрокардиограм, артеријски крвни притисак и срчана фреквенција	97
4.3.7. Преоперативни ехокардиографски налаз и периоперативни смртни исходи	99
4.3.8. Преоперативне вредности НТ-проБНП-а у предикцији периоперативних кардиоваскуларних смртних исхода	101
4.3.9. Преоперативне вредности високо сензитивног тропонина Т у предикцији периоперативних кардиоваскуларних смртних исхода	103
4.3.10. Периоперативни смртни исходи и преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара	104
4.3.11. Медикаментна кардиолошка терапија и периоперативни кардиоваскуларни смртни исходи	106
4.3.12. Хируршке процедуре и постоперативни смртни исходи	107
4.3.13. Лијев индекс и појединачна анализа постоперативно умрлих болесника	109
4.3.13.1. <i>Лијева класа I</i> и анализа смртних исхода	110
4.3.13.2. <i>Лијева класа II</i> и анализа смртних исхода	110
4.3.13.3. <i>Лијева класа III</i> и анализа смртних исхода	111
4.3.13.4. <i>Лијева класа IV</i> и смртних исхода	112
4.3.13.5. <i>AUROC</i> анализа <i>Лијевог</i> индекса у предикцији постоперативних смртних исхода	112
5. ДИСКУСИЈА	115
6. ЗАКЉУЧЦИ	140
СКРАЋЕНИЦЕ	143
7. ЛИТЕРАТУРА	144

1. УВОД

1.1. ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ПЕРИОПЕРАТИВНИХ КОМПЛИКАЦИЈА

У последњих неколико деценија значајно је порастао број пацијената који се лече оперативним путем. Процењује се да је тај број у целом свету око 250 милиона годишње.(1) Овако велики број хируршких захвата довео је до развоја, усавршавања и стандардизовања оперативних техника, што је омогућило објективизирање оперативног ризика који је повезан са могућношћу појаве компликација које хируршке процедуре носе саме по себи. Ако претпоставимо да је укупна просечна интрахоспитална периоперативна смртност 1%, онда од компликација хируршких интервенција у свету годишње умире 2.5 милиона људи. Овом броју треба додати још око пет пута већи периоперативни морбидитет, који је скопчан са продуженим лечењем и високим процентом инвалидитета.(1)

Фреквентност периоперативних компликација је различита за различите хируршке процедуре и у литератури се наводи да се она креће од 0.5% до 10%, у зависности од предузете операције.(1) Међутим, познато је да су и исте хируршке процедуре скопчане са различитом учесталošћу периоперативних компликација, не само у различитим земљама, већ и у различитим медицинским установама у истој земљи. И не само то: учесталост компликација се разликује и у односу на дане у седмици и на сатницу обављене операције у истој установи.(2)

За развијене земље просечан периоперативни морталитет се креће у распону од 0.4 до 0.8%, а компликације се догађају између 3% и 17%.(3, 4)

У литератури се наводи да је фреквентност непожељних периоперативних догађаја знатно већа у неразвијеним земљама и земљама у развоју, а управо се оне карактеришу највећим порастом у оперативном лечењу.(1)

Пре двадесетак година у Сједињеним Америчким Државама је процењено да ће број старијих од 65 година до данас порастати са 25% на 30%. Највећи број особа који се лечи оперативним путем је из ове старосне групе.(5) Због тога се предвиђа да ће ускоро број некардиолошких хируршких захвата у старијих особа бити повећан од тренутних шест милиона на близу 12 милиона годишње.(6) Познато је да преваленција кардиоваскуларних болести расте са годинама живота, што значи да ови пацијенти углавном болују од неке кардиоваскуларне болести или више кардиоваскуларних болести. Како се ради о популацији која је довољно дуго била изложена различитим факторима ризика, у њој су најучесталије и разне придружене болести - коморбидитети.

Од свих предузетих хируршких процедура некардиохируршке су најбројније и по правилу елективне, тако да пружају довољно времена за

преоперативну евалуацију, чији је циљ - превенција периоперативних компликација.(1)

Због тежње да се идентификују чиниоци који су најчешће удружени са леталним исходом и периоперативним компликацијама, анализа њихових узрока постала је предмет интересовања.

Бројне клиничке студије су потвдиле да је летални исход у одређеном броју случајева условљен коегзистирајућим кардиоваскуларним морбидитетом који је, или непознат пре хируршке интервенције, или је лоше процењен - минимизиран.(7, 8)

Осим тога што је утврђено да болесници који се подвргавају некардиолошким хируршким операцијама имају ризик за велике периоперативне непожељне кардиоваскуларне догађаје (летални исход, нефатални инфаркт миокарда, нефатални срчани застој, мождани удар и друге), у литератури се наводи да они који добију инфаркт миокарда после хируршке интервенције имају болнички морталитет од 15% до 25% и да је преживљен периоперативни инфаркт миокарда независни фактор ризика за кардиоваскуларни морталитет и нефатални инфаркт миокарда током наредних 6 месеци од хируршке интервенције.(9, 10, 11, 12, 13) Поред ненадокнадивих индивидуалних губитака, који су скопчани са потенцијалним инвалидитетима и смртним исходима, нису занемарљиви ни економски ефекти ових догађаја.(1) У Сједињеним Америчким Државама трошкови лечења болесника са периоперативним компликацијама на годишњем нивоу износе 20 милијарди долара.(7)

На основу изнетих података јасно је зашто хирурзи и анестезиолози често консултују кардиолога у случајевима када пацијент има у анамнези кардиоваскуларне болести или симптоме који указују на недијагностиковане срчане болести (болови у грудима, аритмије, замор и тд.), а посебно када се преоперативно уоче абнормалности у електрокардиограму (ЕКГ) . Од консултанта се у овој ситуацији не тражи само да на основу "тежине" конкретне операције и синтезе са информацијама које су везане за кардиолошко стање пацијента квантификује ризик, већ да на основу процењеног ризика одговори на питање - како он може бити смањен или елиминисан? Индикујући кардиолошку консултацију хирурзи и анестезиолози од кардиолога очекују да препоручи измене у терапији, да предложи додатне дијагностичке процедуре чији резултати могу довести и до измене хируршког приступа, његовог одлагања или одустајања од хируршког лечења.(7) При томе консултант, пре него препоручи измене, мора узети у обзир колико су оне потенцијално штетне за пацијента, да ли је корист од њих већа у односу на ризик ако би биле реализоване и да ли су оне економски оправдане. (14) Наравно, постоје и мишљења да од преоперативних консултација нема много користи.(15)

1.2. БОДОВНИ СИСТЕМИ ЗА ПРЕДИКЦИЈУ ПЕРИОПЕРАТИВНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ КОМПЛИКАЦИЈА

У протекле четири деценије било је више покушаја да се преоперативно процени ризик од непожељних кардиолошких догађаја. У ту сврху прво су настали бодовни системи за предикцију периоперативног ризика, од којих је неколико потврдило своју употребљивост кроз клиничку праксу.

1.2.1. Голдманов мултифакторски индекс

Голдман и сарадници су били први који су ретроспективном анализом узорка од 1001 болесника, који су били старији од 40 година и који су лечени некардиохируршким операцијама, издвојили девет чинилаца који су били удружени са повећаним ризиком за периоперативне кардиолошке компликације и због тога их назвали предикторима лошег исхода (Табела 1). Сваком фактору ризика доделили су одређен број бодова, а болеснике су стратификовали у четири класе ризика, које су засноване на збиру остварених бодова (Табела 2).(16)

Табела 1. Голдманови фактори ризика за кардиоваскуларне компликације

Фактори ризика	Бодови
Присуство трећег срчаног тона	11
Повишен југуларни венски притисак	11
Миокардни инфаркт у претходних шест месеци	10
Ритам који није синусни, синусни ритам са атријалним екстрасистолама у преоперативном електрокардиограму или више од 5 превремених коморских удара у минути било када пре операције	7
Животна доб преко 70 година	5
Хитна хируршка интервенција	4
Интраторакалне и интраабдоминалне операције или хирургија аорте	3
Хемодинамски значајна аортна стеноза	3
Лоше опште клиничко или метаболичко стање (серумски калијум једнак или нижи од 3 mMol/L, серумски бикарбонати нижи од 20 mEq/L, креатинин виши од 3 mg/dL, парцијални притисак кисеоника у артеријској крви испод 60 mmHg или угљен – диоксида изнад 50 mmHg, хронична болест јетре, везаност за постељу због несрчаних узрока)	3

Према Голдмановом индексу операције које носе ризик за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација су интраторакалне и интраабдоминалне као и операције аорте, а већи значај за појаву периоперативних компликација има ургентност операције у односу на тип хирургије.

Табела 2. Процена ризика према Голдмановом мултифакторском индексу за срчани ризик

Класе ризика	Збир остварених бодова	Процењен ризик
Класа I	0 - 5	1.3%
Класа II	6 - 12	4.7%
Класа III	13 - 25	15.3%
Класа IV	26 и више	56.0%

Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, и сарадници.

Cardiac Risk Index - иако користан за процену периоперативног ризика - имао је своја ограничења. Недостатак овог индекса био је везан за процену ризика пацијената који су припадали средњим ризичним групама, класи II и III, јер је клиничка пракса показала да је процењени ризик често био потцењен. Такође, Cardiac Risk Index је настао из студије која је спроведена у једном медицинском центру и могао је, делом, да буде одраз специфичности установе у којој је настао. И даље, чињеница да су подаци на основу којих је установљен Cardiac Risk Index из осме деценије прошлог века, јасно указује да он не одражава осавремењене дијагностичке и терапијеске периоперативне приступе у хирургији, анестезиологији, интерној медицини и кардиологији.

Упркос наведеним недостацима, готово десет година, клиничари су га користили у предикцији непожељних кардиолошких постоперативних догађаја,(17) и он је постао основа за настанак других бодовних система који су, са више или мање успеха, почели да се користе у клиничкој пракси.

1.2.2. Детскијев индекс за процену срчаног ризика

Детски и сарадници су 1986. године модификовали оригинални Голдманов мултифакторијални индекс додајући му нове факторе ризика као што су ангина пекторис или плућни едем и тако је настао Модификовани индекс за срчани ризик (Detsky's Modified Cardiac Risk Index) (Табела 3).(18)

Табела 3. Детскијев модификовани индекс

Фактори ризика	Бодови
Старост изнад 70 година	5
Миокардни инфаркт	
у претходних 6 месеци	10
у периоду дужем од 6 месеци	5
Класификација канадског кардиоваскуларног удружења за ангину	
класа III	10
класа IV	20
Нестабилна ангина пекторис у претходних 6 месеци	10
Алвеоларни плућни едем	
у претходној недељи	10
било када раније	5
Суспектна критична аортна стеноза	20
Аритмије	
Ритам који није синусни или синусни ритам са преткоморским превременим ударима	5
Више од 5 превремених коморских удара	5
Хитност операције	10
Лоше опште стање (као у Голдмановим ризикофакторима)	5

Овим индексом пацијенти су стратификовани у три класе ризика, које се такође темеље на укупном броју остварених бодова (Табела 4). Индекс је пружао предиктивне информације за пацијенте који се подвргавају и малим и великим хируршким операцијама.(19) Велике хируршке операције укључују: васкуларне, ортопедске, торакалне, интраперитонеалне и операције главе и врата. Пример за малу хируршку интервенцију је операција катаракте и трансуретрална хирургија простате. Осим тога, у овом индексу наглашен је кроз додељени број поена значај хитности операције (неодложност хируршке интервенције) као предиктора за нежељен кардиоваскуларни догађај.

Табела 4. Процена ризика према Детскијевом индексу за срчани ризик

Класе ризика	Број поена	Процењен ризик
Класа I	0-15	Низак ризик
Класа II	16-30	Умерен ризик
Класа III	31 и више	Висок ризик

Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, и сарадници.

1.2.3. Ревидирани индекс за срчани ризик (RCRI) – Лијев индекс

Ли и сарадници су 1999. године проспективном анализом 4315 испитаника који су лечени великим елективним хируршким некардиолошким операцијама и били старији од 50 година, издвојили шест независних фактора ризика који су били предиктори лошег исхода оперативног захвата. Сваком фактору ризика додели су по 1 бод и тако је настао Лијев индекс (Lee-Index), у литератури познат и као Ревидирани индекс за срчани ризик - Revised Cardiac Risk Index (RCRI), што је приказано у Табели 5.

Табела 5. Лијев индекс за периперативни кардиоваскуларни морбидитет и морталитет

Фактори ризика	Бодови
Високо ризичне хируршке интервенције	1
Анамнеза о претходном срчаном удару	1
Конгестивна срчана слабост	1
Цереброваскуларне болести	1
Инсулино-зависана шећерна болест	1
Преоперативни серумски креатинин виши од 2 mg/dL	1

Revised Cardiac Risk Index, Lee и сарадници.

На основу Лијевог индекса, који је збир преоперативно остварених бодова који су додељени наведеним факторима ризика, пацијенти су груписани у четири класе ризика за велике непожељне срчане догађаје (Табела 6).(9)

Табела 6. Процена ризика према Ревидираном Лијевом индексу за срчани ризик

Бодови	Класа ризика	Процењен ризик
0	I	0.4 %
1	II	0.9 %
2	III	6.6 %
3 и више	IV	11.0 %

Revised Cardiac Risk Index, Lee и сарадници.

Високо ризичне хируршке интервенције су, према тумачењу аутора, супраингвиналне васкуларне, интраперитонеалне и интраторакалне операције.

Исхемијска болест срца у Лијевом истраживању је подразумевала: претходни срчани удар, позитиван тест физичким оптерећењем, актуелне жалбе на

бол у грудима које упућују на миокардну исхемију, употреба нитроглицерола и електрокардиограм са патолошким "Q" зупцем.

Конгестивна срчана слабост обухватала је симптоматологију срчане слабости са објективним знацима болести - плућни едем, пароксизмалну ноћну даиспнеју, билатералне пукоте на плућима или галоп (присутан 3. тон), а кад се срчана слабост јавила као постоперативна компликација, уз наведене клиничке параметре, њено присуство је верификовано радиографским налазом плућне конгестије.

Под цереброваскуларним болестима аутори су подразумевали постојање транзиторних исхемијских епизода или можданог удара у анамнези.

Велики непожељни периперативни клинички догађаји везани за срце су били: срчани удар, плућни едем, коморска фибрилација, примарни срчани застој и комплетан преткоморско-коморски блок.

Пацијенти са RCRI 0 припадали су Лијевој класи ризика I и имали низак ризик, око 0.4%, за појаву постоперативних кардиолошких компликација и смртних исхода. За пацијенте са Лијевим индексом 1, који су припадали Лијевој класи ризика II, процењен ризик износио је око 0.9%. Пацијенти са Лијевим индексом 2 имали су око 6.6% ризик за појаву периперативних компликација и смртних исхода и налазили су се у Лијевој класи ризика III, док су пацијенти са Лијевим скором који је био једнак и већи од 3 имали висок ризик, око 11% за појаву нежељених интраперативних и постоперативних срчаних догађаја и припадали су Лијевој класи ризика IV.(6)

Од када је публикован па до увођења у водиче American College of Cardiology (ACC) и American Heart Association (AHA), Лијев индекс је био најчешће употребљавани бодовни систем за предикцију периперативних кардиоваскуларних компликација и смртних исхода узрокованих овим компликацијама, пре свега, због добрих предиктивних перформанси и једноставности. Најпознатије студије у којима је коришћен су следећих аутора: Alexander и сар.,(19) Ausset и сар.,(20) Voersma и сар.,(21, 22) Cuthbertson и сар.,(23) Filipovic и сар.,(24) Fishe и сар.,(25) Karkos и сар.,(26)Kertai et и сар.,(27) Kumar и сар.,(13) Le Manach и сар.,(28) Leibowitz и сар.,(29) Lindenauer и сар.,(30) Maia и Abelha,(31) Moran и сар.,(32) Neary и сар.,(33) Press и сар.,(34) Rajagopalan и сар.,(35) Schouten и сар.,(36) van Klei и сар.,(37) Visser и сар.,(38) Yang и сар.,(39) Yun и сарадници.(40) Њихов ревијални преглед дали су Ford и сарадници (41)

AUROC анализа је најчешће коришћен поступак у досадашњој литератури којим је процењивана прогностичка тачност Лијевог индекса у предикцији непожељених кардиоваскуларних компликација, смртних исхода насталих због њих и укупног морталитета. Површина испод криве чија је вредност 1 указује на савршену предикцију неког модела, док површина од 0.5 упућује на потпуно

одсуство предикције. Вредности у распону од 0.5 до 1.0 су квантитативна мера способности модела да направи разлику између преживљавања и умирања, односно да детерминише пацијенте код којих ће се јавити кардиолошке компликације од пацијената који их неће имати.

Вредности површине испод ROC криве које су добили различити аутори у својим истраживањима за Лијев индекс варирају. За некардијалну хирургију, изузимајући васкуларну, вредност AUROC анализе се креће у опсегу од 0.54 (0.37 – 0.71) до 0.86 (0.75 – 0.98). Статистичка AUROC анализа варира и за васкуларну хирургију и краће се од 0.60 (0.51 – 0.69) до 0.74 (0.63 – 0.85), а Форд и сарадници налазе да она износи 0.64 (0.61 – 0.68).(42) За укупни постоперативни морталитет AUROC анализа је у распону од 0.54 (0.58 – 0.62) до 0.78 (0.74 – 0.82).(42)

Осим наведених бодовних система за процену ризика од кардиоваскуларног периоперативног морбидитета и морталитета публиковани су и други модели, али нису заживели у широј клиничкој пракси.(42)

1.3. ВОДИЧИ ЗА ПЕРИОПЕРАТИВНУ ПРОЦЕНУ РИЗИКА НЕКАРДИОЛОШКИХ ХИРУРШКИХ ПРОЦЕДУРА

У тежњи да се ово значајно подручје стандардизује и да се у клиничку праксу имплементира оптимални след поступака који се предузима код болесника који треба да буду оперисани, 1996. су АСС и АНА заједничким напорима издали водиче у којима се тежиште ставља на преоперативну евалуацију болесника.(43) Препоруке су уз клиничке предикторе узеле у обзир и функционално стање болесника са циљем да дефинишу, између осталог, што бољи преоперативни алгоритам за процену ризика.

Клинички предиктори, који својим присуством повећавају могућност појаве срчаних компликација, груписани су у три групе, које су у вези са учесталашћу срчаних компликација.

Велики клинички предиктори подразумевали су: нестабилну коронарну болест у оквиру које су скорашњи инфаркт миокарда (период од 7 до 30 дана од инфаркта), нестабилну и тешку ангина пекторис које припадају трећој и четвртој групи Класификације канадског кардиоваскуларног удружења - Canadian Cardiovascular Society (CCS), затим декомпензовану срчану слабост, тешке аритмије као што су атриовентрикулски блок високог степена (други степен Mobitz II и трећи степен), симптоматске вентрикулске аритмије узроковане срчаном болешћу и суправентрикулске аритмије са лошом контролом вентрикулске фреквенције. На крају, овој групи припадају и тешке валвуларне болести срца.(44)

Умерени клинички предиктори за појаву срчаних компликација су: умерена ангина пекторис (прва и друга група CCS), анамнеза о претходном инфаркту миокарда или присуство патолошког "q" зупца у ЕКГ-у, компензована или претходна конгестивна срчана слабост и шећерна болест.(44)

У мале клиничке предикторе за појаву срчаних компликација спадају: старије животно доба, електрокардиографске ненормалности, сваки други ритам који није синусни, низак функционални капацитет, анамнеза о претходном можданом удару и неконтролисана (или лоше контролисана) артеријска хипертензија.(44)

Са друге стране, хируршке процедуре су подељене у три групе у односу на клиничка сазнања о њиховој удружености са појавом периоперативних срчаних компликација.(44) Операције код којих се срчане компликације јављају у мање од 1% оперисаних су операције са малим ризиком и ту спадају: ендоскопске процедуре, "површинске операције", операције катаректе и хирургија дојке. Операције са умереним ризиком за појаву срчаних компликација подразумевају ризик између 1% и 5% и обухватају: каротидну ендартеректомију, операције главе и врата, интраперитонеалне, интраторакалне, ортопедске хируршке процедуре и простатектомије. Висок ризик за појаву срчаних компликација је онај који превазилази 5% и он је удружен са хитним великим операцијама које се предузимају у особа старије животне доби, затим операцијама аорте али и периферним васкуларним операцијама, операцијама које подразумевају хируршке процедуре повезане са значаним губитком волумена или крвављењем.(44)

Највећа вредност ових препорука проистекла је из сагледавања функционалног стања на појаву срчаних компликација. Функционално стање се може стандардизовати и изразити као метаболички еквивалент (MET). Једаном MET-у одговара потреошња кисеоника четрдесетогодишњег мушкарца телесне масе 70 kg у стању мировања, а она износи 3,5 ml/kg током једног минута. Мултипликован јединични MET може да се користи за изражавање аеробних захтева физичке активности.

Утврђено је да је периоперативни ризик за појаву нежељених срчаних догађаја и дугорочни ризик повећан у пацијената који нису у стању да остваре MET 4, који одговара већини уобичајених дневних активности. Duke индекс нивоа активности (Duke Activity Status Index – DASI) и друге скале активности омогућавају клиничарима да са релативно малим бројем циљаних питања одреде функционални капацитет који је мањи или већи од 4.(44)

Како је функционални статус пре свега условљен функционалним стањем срца, то је нужно довело до установљења тестова за процену срчане резерве и стварања алгоритама за евалуацију кардиоваскуларног стања пацијената којима је индиковано оперативно лечење. У овим препорукама формулисано је да пацијенти са умереним клиничким предикторима за појаву срчаног ризика и са

умереним и одличним функционалним стањем, а који се подвргавају умерено ризичним хируршким процедурама имају мали ризик за периоперативни смртни исход или појаву инфаркта миокарда.(44) Такође је прецизирано да се кардиолошка евалуација треба спровести за болеснике без клиничких предиктора уколико су смањеног функционалног капацитета, посебно ако се подвргавају високо ризичним операцијама.(44)

У водичу установљен је поступни, "корак по корак" приступ који утврђује поредак евалуационих процедура које треба предузети, а које су условљене присуством конкретних клиничких предиктора и конкретних хируршких процедура, уз обавезно усаглашавање са функционалним статусом болесника. Препоруке из 2007. преузимају за клиничке предикторе умереног ризика ризикофакторе из Лијевог индекса за срчани ризик осим ризикофактора који се тиче хируршке процедуре, који је у изворном бодовном систему дихотом (само високоризичне процедуре носе 1 бод, а све друге су без ризика и не бодују се). У њима се задржава досадашња подела на операције малог, умереног и високог ризика за могућност појаве срчане компликације. Међутим, нити у првобитним, а ни у ревидираним и допуњеним водичима АСС / АНА из 2002., 2007. и 2009. године не постоје децидиране препоруке за преоперативно узорковање биомаркера за предикцију нежељених срчаних догађаја.(4,45, 46 47)

2009. године појавио се водич Европског удружења кардиолога (ESC) на тему периоперативних поступака (евалуационих, дијагностичких и терапијских) и предикције ризика за пацијенте који се оперишу некардиолошким хируршким процедурама. У овом водичу први пут се истиче значај биомаркера у стратификацији ризика за срчане компликације.(48)

1.4. БИОМАРКЕРИ У ПРЕДИКЦИЈИ НЕПОЖЕЉНИХ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ДОГАЂАЈА

Биомаркери који се данас користе за предикцију непожељних кардиолошких догађаја могу се поделити у три групе.

У првој групи налазе се маркери који се превасходно користе за детектовање миокардне лезије и некрозе и ту суверено место заузимају срчани тропонини Т и И.(49)

У другој групи су биомаркери који се фокусирају на инфламацију, а употребну вредност у предикцији нежељених кардиолошких догађаја осведочио је Ц реактивни протеин (CRP).(50)

У трећој групи су срчани маркери за процену функције леве коморе и ту спадају натриуретски пептиди пре свега мождани натриуретски пептид и његов

отцепљени циркулишући фрагмент Н-терминали промодани натриуретски пептид који је био предмет овог истраживања.(51)

1.4.1. Б-модани натриуретски пептид и Н-терминални фрагмент промоданог натриуретског пептида у предикцији непожељних кардиолошких догађаја

Биохемијски параметар који је дуже од две деценије у жижи интересовања кардиолога је Б – тип натриуретски пептид или, како се још назива, модани натриуретски пептид (Brain Natriuretic Peptide – БНП).(51, 52)

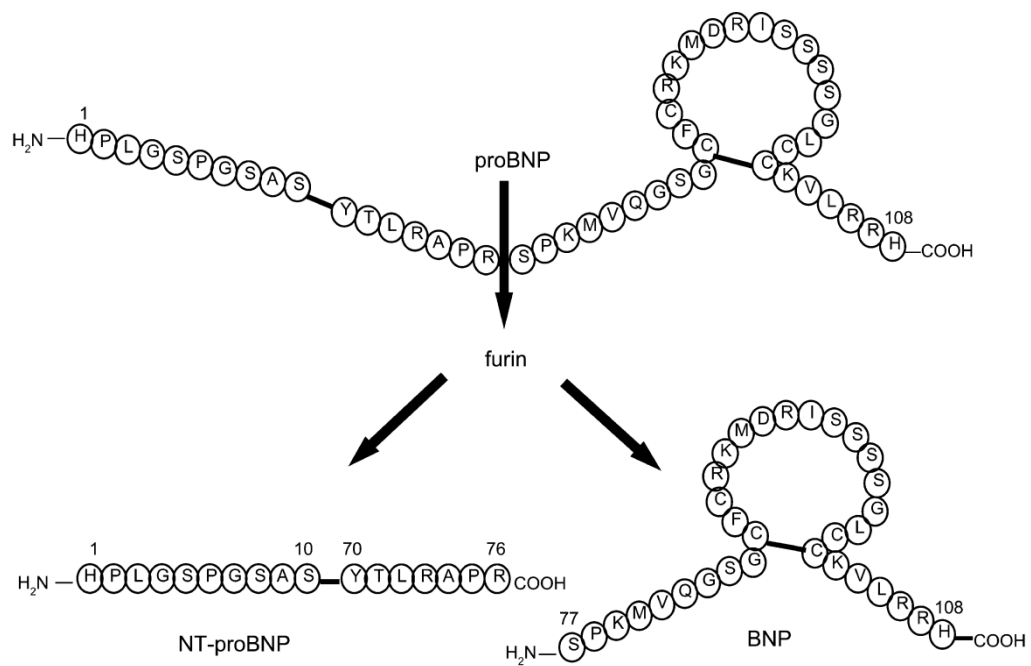
Први пут је описан 1988. године, када је екстрахован из свињског мозга, по чему је и добио назив.(52, 53)

Веома брзо је установљено да је најважније место синтезе БНП – а срце (53, 54) прецизније лева комора, али се он лучи и у миокардним ћелијама обе преткоморе и десне коморе.(54, 55)

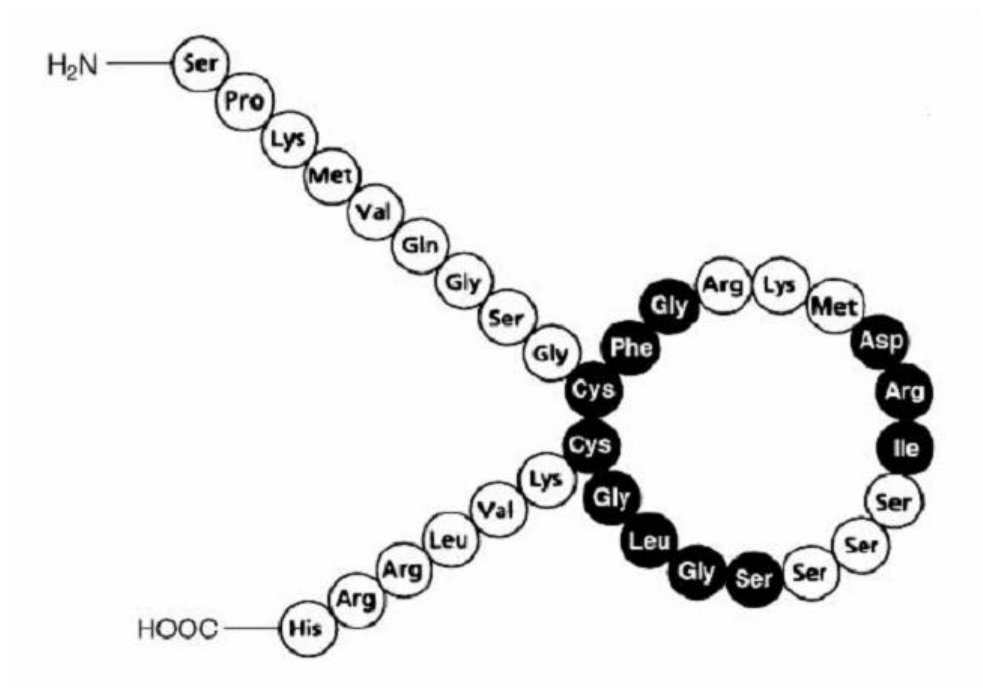
БНП, заједно са атријалним натриуретским пептидом, Ц-типом натриуретског пептида и уродилатином припада породици натриуретских пептида. Ради се о пептидима који имају заједничку биохемијску структуру која се састоји од цикличног ланца од 17 аминокиселина са дисулфидним мостом између два молекула цистеина.(56)

Ген који контролише синтезу БНП-а смештен је на хромозому 1, близу локуса који контролише синтезу атријалног натриуретског пептида.(57), (58) Информациона рибонуклеинска киселина тог гена транслатира се у пептидни ланац дужине 108 аминокиселина. То је прохормон назван промодани натриуретски пептид (про-БНП). Након стимулације кардиомиоцита, протеазе одцепљују Н-терминални део проБНП-а (НТ-проБНП), па се у циркулацију ослобађа биолошки активан БНП (слика 1). БНП се састоји од 32 аминокиселине са централним прстеном од 17 аминокиселина између два цистеина (Слика 2).(59)

Време полуживота НТ-проБНП-а у серуму је око 120 минута. Његов ниво у серуму одражава хемодинамске промене унутар 12 часова од тренутка узимања узрока.(60, 61, 62) Полуживот БНП је краћи, око 22 минута. Његов ниво у серуму одражава хемодинамске промене унутар 2 часа од узимања узрока.(61-63) Због тога што је стабилнији и што су му концентрације у серуму више па их је лакше одредити, а и због јефтинијег поступка одређивања, за мерење се обично користи НТ-проБНП, иако је биолошки неактиван.(61-63)



Слика 1. Цепанье проБНП-а на Н-терминални део (НТ-проБНП) и Ц-терминални део (БНП).



Слика 2. Аминокиселински састав можданог натриуретског пептида

Утврђено је да бубрежна функција донекле утиче на ниво НТ-проБНП-а, па неки аутори сматрају да је НТ-проБНП показатељ кардио-реналне, а БНП искључиво кардиоваскуларне функције.(61-63, 63, 64) У већини случајева ова разлика је занемарљива.(61-65)

О регулационим механизмима који доводе до стварања и ослобађања БНП-а још увек се не зна довољно, али се зна да зависе од напетости и истезања срчаних зидова.(58, 65) Истезање или пораст притиска у преткоморама праћен је порастом синтезе информационе рибонуклеинске киселине за БНП унутар једног часа, а у коморама до тог пораста долази унутар неколико часова.(49, 58-66)

До сада су описане три врсте рецептора за натриуретске пептиде: А, Б и Ц. А и Б рецептори учествују у регулисању биолошких активности посредованих натриуретским пептидима, а Ц рецептор омогућава уклањање пептида из циркулације.(58, 66) БНП се из циркулације уклања једним делом дејством ендопроотеаза, а другим делом спајањем са Ц рецепторима, након којег следи ендоцитоза праћена лизозомалном разградњом.(67)

Рецептори за БНП су заступљени у целом телу, али их највише има у бубрегу, срцу, васкуларном ендотелу, васкуларним глатким мишићима и централном нервном систему.(58) БНП изазива диурезу, натриурезу и вазодилатацију, што скупа доводи до пада артеријског притиска и смањења интраваскуларног преоптерећења.(58, 67)

У бубрегу инхибира секрецију ренина, што убрзава ритам диурезе и натриурезе.(58, 68, 68) Такође смањује секрецију алдостерона.(58, 68, 69) Сматра се да делује и на аутономни нервни систем тако што смањује симпатичку активност.(58, 68) Постоје индикације да БНП спречава миокардну фиброзу и пролиферацију глатких мишићних ћелија у медији крвног суда.(58)

Такође неке студије упућују на његову превентивну антитромботску активност инхибирајући активацију плазминогена.(68) БНП узрокује дилатацију епикардних крвних судова, инхибира спазам коронарних артерија узрокован хипервентилацијом и дилатира пулмоналне артерије, како у здравих тако и код болесника са плућном хипертензијом.(58)

На ниво БНП-а у крви могу да утичу кардиолошке и некардиолошке болести и стања, као и примена лекова који утичу на његову деградацију. Најважнија некардиолошка стања која доводе до пораста концентрације БНП-а су: обољења праћена вишком телесних течности (бубрежна инсуфицијенција, цироза јетре са асцитом, примарни хипералдостеронизам), неоплазме које луче БНП, обољења штитасте жлезде, повишене вредности гликокортикоида и хипоксија.(58, 68, 69) Утврђено је да инхибитори ензима који конвертује ангиотензин 1 у ангиотензин 2 доводе до благог снижења нивоа БНП-а, док β -адренергички рецептори узрокују мали пораст концентрације БНП-а.(58)

Познато је да серумски ниво БНП-а показује висок степен негативне корелације са срчаном функцијом, пре свега са ејекционом фракцијом леве коморе (ЕФЛК). Због тога је постао релевантан маркер у дијагностици и прогнози за бројна кардиоваскуларна патолошка стања.(52-58) Доказана је корисност употребе БНП-а као маркера следећих обољења: систолна дисфункција после акутног инфаркта миокарда, дисфункција леве коморе, асимптоматска дисфункција леве коморе у општој популацији, антракиноноска кардиотоксичност, инсуфицијенција леве коморе.(70, 71, 72 , 73 , 74 , 75)

Због свега наведеног коришћен је за прогнозу исхода следећих обољења: срчане инсуфицијенције, акутног коронарног синдрома, плућне хипертензије, митралне регургитације.(71-76) Постоје студије у којима су одређиване вредности БНП-а, а везане су за септички шок, отворени дуктус артериозус, постоперативни опоравак, посттрансплантацијске васкулопатије, срчане трансплантације, плућни тромбоемболизам.(77 , 78 , 79 , 80 , 81 , 82 , 83 , 84, 85 , 86) Од 2003. године мождани натриуретски пептиди су постали стандард у дијагностици и прогнози срчане слабости.(58)

Познато је да преваленција срчане слабости у особа старијих од 60 година прелази 10%, а у општој популацији је од 1 до 2%. (87, 88, 89, 90, 91, 92, 93) Како се хируршким операцијама лечи све већи број пацијената који припадају овом животном добу или су старији, оправдано је што су преоперативни нивои натриуретских пептида почели да се користе у детекцији пацијента са срчаном слабошћу и објективизирању тежине срчане слабости. Готово истовремено се јавила идеја да би натриуретски пептиди могли бити од користи у предвиђању периоперативних компликација. У ту сврху је испитиван мождани натриуретски пептид код кардиохируршких(94, 95, 96, 97, 98, 99) и некардиолошких хируршких захвата (24, 30, 100, 101, 102) Убрзо су објављене клиничке студије које су испитивале прогностичку вредност НТ-проБНП-а у некардиолошким хируршким операцијама. (103, 104, 105, 106, 107, 108,109)

1.4.2. Високосензитивни тропонин Т као биохемијски маркер у предикцији непожељних кардиолошких догађаја

Тропонини су регулаторни протеини кардиомиоцитне контракције.(110) Они су углавном уграђени у контрактилни апарат миофибрила и само су неколико процената присутни као слободни у цитоплазми.(111) Тропонин Т и тропонин И су орган специфични, док је тропонин Ц присутан и у скелетној мускулатури.

Кардиомиоцитна лезија доводи до пораста плазматских вредности тропонина и то прво због ослобађања слободних, цитоплазматских, а затим и тропонина интегрисаних у контрактилни апарат. Тежина повреде, градирана од

лезије до некрозе, је у директној вези са плазматским нивоима тропонина.(112) Због наглих промена циркулишућих концентрација тропонина као одговора на ноксу која условљава лезију кардиомиоцита, тропонини су постали златни стандард за дијагнозу акутног инфаркта миокарда.(49)

Осим у коронарној болести, првенствено у коронарној тромбози, они могу бити повишени и у другим болестима и стањима као што су: конгестивна срчана инсуфицијенција, коронарни вазоспазам, траума срца, миокардитис и миоперикардитис, плућна емболија, срчана аблација, кардиохируршке интервенције, кардиопулмонална ресусцитација и дефибрилација, сепса, животно угрожавајуће болести, узнапредовала бубрежна слабост, аритмије, мождани удар и епилептични напад.(113)

Значај тропонина у предикцији нежељених кардиолошких догађаја прво је сагледан у домену исхемијске болести срца,(114 , 115, 116) а затим и у периоперативном периоду некардиолошких елективних хируршких процедура код пацијената са и без наизглед клинички испољене значајне миокардне исхемије преоперативно.(117 , 118)

Тежња за идеалним биомаркерима довела је до увођења нових, осетљивијих есеја за одређивање тропонина. Њихова употреба, укључујући и есеј означен као "високосензитивни (за) срчани тропонин Т" - High sensitiv Troponin T (hsTnT), омогућила је детектовање минималних плазматских вредности срчаног тропонина Т и у општој популацији,(119) чији су растући нивои удружени са прогресијом нежељених кардиолошких догађаја, не само у особа са познатим кардиоваскуларним морбидитетом, већ и у особа без кардиоваскуларног морбидитета.(120) Од када су уочене, за ове јасне клиничке опсервације није било и још увек нема ваљаних патофизиолошких објашњења, а ни клиничких импликација.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви овог истраживања су:

1. Утврдити инциденцију периоперативних непожељних догађаја и идентификовати предикторе лошег исхода у претходно кардиолошки евалуираних пацијената који се оперишу елективним некардиолошким хируршким захватима.
2. Испитати да ли постоји повезаност између преоперативних вредности НТ-проБНП-а и периоперативних компликација и смртних исхода узрокованих кардиоваскуларним компликацијама и удружених кардиоваскуларно-хируршких компликација које су условиле смртни исход.
3. Упоредити прогностички значај НТ-проБНП-а са прогностичким значајем Revised Cardiac Risk Index бодовног система за појаву периоперативних компликација .
4. Утврдити корисност тропонина Т одређеног високосензитивним есејом у предикцији постоперативних компликација код пацијената који се подвргавају великим елективним некардиохируршким интервенцијама.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА

Истраживање је обављено на узорку пацијената који су оперисани од јанура 2007. до априла 2008. године у Клиничком центру "Крагујевац" у Крагујевцу.

Критеријуми за учешће у истраживању били су: елективна хируршка некардиолошка процедура у општој анестезији, животно доба изнад 55 година и бар један од следећих кардиоваскуларних фактора ризика у анамнези: хипертензија (артеријски притисак $\geq 140/90$ mmHg или терапија антихипертензивима), дијабетес мелитус, хиперхолестеролемија која захтева терапију или липопротеин мале густине већи од 3.3 mol/L, позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларна обољења и пушење цигарета.

Из истраживања су искључени пацијенти код којих је потреба за елективном операцијом током опсервационог периода замењена, из медицинских разлога, хитном хируршком интервенцијом, затим пацијенти који нису потписом верификовали пристанак за учешће у истраживању, пацијенти који су планирани за елективну операцију у ендотрахеалној анестезији, а која је обављена у другом типу анестезије и на крају, пацијенти код којих је преоперативном кардиолошком евалуацијом процењен неприхватљиво висок оперативни ризик због придруженог кардиолошког морбидитета. У овој последњој групи пацијената индикација за некардиолошком елективном операцијом није била у вези са блиском и удаљеном животном прогнозом пацијента, већ се као приоритет наметало кардиолошко лечење пацијента.

3.2. ОПШТИ ОБЛИК СТУДИЈЕ

Истраживање је спроведено као клиничко-лабораторијска проспективна студија типа серије случајева.

3.2.1. Дизајн студије

По постављању индикације за операцију пацијенти су упућивани на општи интернистички преглед.

Интернистички преглед обавезно је садржавао физички преглед срца и плућа и стандардни дванаестоканални ЕКГ. Интерниста је преоперативно индикувао лабораторијске прегледе који су стандардизовани клиничким

протоколом у оквиру рутинске припреме за оперативно лечење и који су били неопходни за анестезиолошки преглед. Лабораторијски прегледи су садржавали хематолошке прегледе (комплетна крвна слика, активирано парцијално тромбoplastинско време, протромбинско време) и биохемијске прегледе (билирубин укупни и директни, аспатрат и аланин трансминазе, гликемија, уреја, креатинин, мокраћна киселина, укупни холестерол, триглицериди, липопротеини велике густине, липопротеин мале густине, калијемија, натријемија, хлоридемија). По обављеном интернистичком прегледу пацијенти су упућивани анестезиологу.

Након увида у медицинску документацију, интернистички преглед и лабораторијске налазе, анестезиолог је давао мишљење о подобности пацијента да се оперише, одређивао тип анестезије и постављао индикацију за допунске консултативне прегледе, укључујући и кардиолошки. По завршеним свим консултативним прегледима и афирмативном изјашњавању анестезиолога о спровођењу операције у општој ендотрахеалној анестезији, заказиван је приближни термин операције.

Кардиолошки преглед, који је индикувао анестезиолог, је био суштинска иницијација за укључење пацијената у истраживање. Од овог прегледа до операције протицало је најдуже 8 седмица. Он се састојао од детаљно узете анамнезе, физичког прегледа, обавезног ЕКГ-а и радиограма срца и плућа. Током узимања анамнезе инсистирало се подацима о кардиоваскуларним болестима (исхемијска болест срца, хронична срчана слабост, аритмије, мождани удар, периферне артеријске болести), и коморбидитетима (шећерна болест, хиперлипидемије, болести бубрега, јетре и коштаномишићног система, опструктивне болести плућа, реуматске болести).

За процену тежине ангинозних тегоба коришћена је функционална калсификација ангинозних тегоба CCS,(121) која је била основа за даљу кардиолошку евалуацију за срчану исхемију (ергометрија, коронарографија). На иницијалном и током контролних кардиолошких преоперативних прегледа процењивано је функционално стање пацијената према NYHA класификацији,(122) при чему је последња преоперативна евалуација са свраставањем пацијената у NYHA класе обављана 24 до 48 часова преоперативно.

За процену општег функционалног стања пацијената коришћен је Duke Activity Status Index,(44) са модификацијом предложеном у ESC препорукама.(48)

Кардиолог је могао да индикује и друге консултативне прегледе, најчешће пулмолошки, хематолошки, нефролошки и ендокринолошки, или допунске дијагностичке процедуре (ергометрија, стрес-ехокардиографија, мултислајсна компјутеризована коронарографија и коронарна катетеризација), које је сматрао битним за процену ризика од срчаних компликација и да сугеририше измене у лечењу, укључујући и хируршко лечење .

Свим пацијентима је преоперативно урађен доплер-ехокардиографски преглед. Пацијенти са преоперативним боловима у грудима ангинозног типа и анамнезом за коронарну болест упућивани су на ергометрију као и болесници са позитивним тестом физичким оптерећењем о упућивани су на коронарографију и реваскуларизацију.

Кардиолог је током прегледа могао да модификује фармаколошку терапију коју је пацијент до тада користио, уколико је сматрао да је то оправдано. Претходно ординирана терапија је задржавана периоперативно уз титрацију дозе. Изузетак су чинили пацијенти са пероралном антикоагулантном терапијом и антитромбоцитном терапијом. Перорална антикоагулантна терапија укидана је пет дана пре хируршке интервенције и супституисана нискомолекулским хепаринима у дози која је прилагођавана животном добу и реналној функцији пацијената, уколико није било апсолутних контраиндикација за терапију антикоагулантима у односу на планирану хируршку процедуру (нпр. неурохируршка интервенција). Пацијенти који су лечени антитромбоцитном терапијом: ацетил-салицилна киселина (АСК) и/или клопидогрел, добијали су само АСК током читавог периоперативног периода, уколико није било апсолутних хируршких контраиндикација за антиромбоцитну терапију (нпр. неурохируршке операције). Такође, свим оперисаним пацијентима, ако нису имали апсолутних контраиндикација, ординирани су периоперативно нискомолекулски хепарини у складу са важећим препорукама, у циљу превенције периоперативних тромбоемболијских компликација.

Мишљење анестезиолога је било пресудно за операцију. Након свих учињених прегледа, у периоду од 24 до 48 часова пре операције, анестезиолог је након прегледа пацијента и увида у целокупну документацију давао дефинитивну сагласност за операцију у општој – ендотрахеалној - анестезији.

У периоду од 12 до 24 часа пре операције свим пацијентима је мерен артеријски крвни притисак и срчана фреквенција. За висину крвног притиска и срчане фреквенције узимана је средња вредност израчуната из три поновљена мерења у интервалима од 10 минута у лежећем положају. Након мерења артеријског крвног притиска и срчане фреквенције рађен је електрокардиограм, а из кубиталне вене узиман је узорак крви за контролне рутинске лабораторијске прегледе, обавезно креатинин, а 10 ml крви је сепарисано за одређивање Н-терминалног промоданог натриуретског пептида и високо сензитивног тропина Т. Вредности ових биомаркера нису биле доступне истраживачима периоперативно.

Сви пацијенти, који према мишљењу кардиолога и анестезиолога нису имали контраиндикације за оперативно лечење, подвргнути су елективним некардиолошким операцијама у општој, ендотрахеалној анестезији.

На дан операције кардиолог је ажурирао студијски протокол, а након операције од анестезиолога и хирурга прикупљао је податке о току операције и евентуалним интраоперативним догађајима који су могли да утичу на појаву периоперативних компликација, укључујући и смртни исход.

У даљем току посебна пажња придавана је појави периоперативног: инфаркта миокарда, вентрикулске фибрилације, електричне активности срца са одсуством пулса, асистолије, кардиопулмоналне ресуституције, декомпензоване срчане слабости, новонастале атријалне фибрилације, цереброваскуларног инсульта (ЦВИ) и пребацивања пацијента из Клинике за хирургију у другу организациону јединицу или установу ван Клиничког центра "Крагујевац" ради збрињавања периоперативно насталих компликација, које су биле опасне по живот оперисаног.

Оперисани пацијенти су свакодневно визитирани. У асимптоматских пацијената контролни електрокардиограм је рађен другог и петог постоперативног дана. Код пацијената са периоперативним компликацијама и онима који су пријављивали субјективне тегобе које су биле индикативне за новонастали кардиоваскуларни морбидитет или погоршање постојећег, рађени су серијски електрокардиограми и биохемијске анализе крви, према процени кардиолога. У посебан део протокола су уношени подаци о хируршким компликацијама: плућни тромбоемболизам, сепса, мултиорганска дисфункција, локална инфекција оперативног места и акутна ренална инсуфицијенција. Током читавог периоперативног периода бележене су све релевантне дијагностичке и терапијске процедуре везане за лечење до отпуста пацијента из Клиничког центра или смртног исхода. Мишење о узроку смртног исхода доношено је конзилијарно и у њему су учествовали хирург, анестезиолог и кардиолог.

3.2.2. Дефинисање параметара и обележја истраживања

Под некардиолошким хируршким процедурама у овом истраживању подразумевали смо операције ниског, умереног и високог ризика за настанак периоперативних непожељних срчаних догађаја у складу са актуелним ESC препорукама, а које су спроведене у општој анестезији и у складу са клиничким стандардима терцијарних установа.(48)

Елективност хируршке процедуре је означавала оптимално одабрану хируршку интервенцију, која није условљена хитношћу као условом за извођење, и која је прилагођена здравственом стању пацијента, због чега фаворизује повољан исход.(17, 46, 48)

Хипертензија је у овом истраживању подразумевала постојање медицинске документације о лечењу повишеног крвног притиска, узимање антихипертензивне терапије и новодијагностиковани повишен крвни притисак са вредностима

систоличног притиска преко 140 mmHg и дијастолног преко 90 mmHg у понављаним мерењима, најмање месец дана пре операције.

Хиперлипидемија је подразумевала повишене вредности липида који захтевају терапију (холестерола или/и триглицерида) или вредности липопротеина мале густине веће од 3.3 mmol/L.

Шећерна болест је подразумевала терапију оралним антидијабетицима или инсулином, а у нејасним случајевима болест је доказивана оралним тестом опререћањем глукозом.

Гојазност је дефинисана као индекс телесне масе који је једнак или већи од 30 kg/m².

Исхемијском болешћу срца у овој студији сматрали смо: претходни срчани удар, ангиографски доказану коронарну болест и било који облик реваскуларизације срца (перкутана балон дилатација са или без имплантације стентова, аорто-коронарно премошћавање или реваскуларизација на оба поменута начина).

За процену тежине ангинозних тегоба користили смо функционалну класификацију ангинозних тегоба CCS.(112) Према овој класификацији пацијенти су сврстани у четири класе у односу на ниво физичке активности који изазива бол у грудима. У првој класи налазе се особе код којих уобичајена физичка активност не изазива ангинозне тегобе. У другој класи су пацијенти код којих због ангинозних тегоба постоји незнатно ограничење уобичајене физичке активности као што су брза шетња више од једног блока кућа или пењање уз степенице више од 1 спрата, шетња или пењање уз степенице после оброка, по хладном времену, или за време емоционалног стреса, сексуалног акта или непосредно после буђења. Трећа класа пацијената због ангинозних тегоба има значајно ограничење уобичајене физичке активности при пешачењу један или два блока кућа по равном и пењању уз степенице на један или више спратова нормалним кораком и без журбе. Пацијенти четврте класе због ангинозних тегоба су неспособни за физичку активност, а ангинозне тегобе постоје често и у мировању.

Позитивном личном анамнезом за срчану инсуфицијенцију сматрали смо најмање 2 од наведених знакова болести: оток потколеница, плућну радиографску конгестију, плеурални излив застојног порекла, кардиомегалију, ехокардиографске ненормалности које указују на срчану слабост и узимање терапије за срчану слабост. Током физичког прегледа за потврду срчане слабости значај је имала аускултација плућа и присуство инспиријумских пукота, ослабљен или нечујан дисајни шум у базалним деловима плућа и ритам галоба.

Како се срчана инсуфицијенција испољавала широким дијапазоном симптоматологије и знакова болести и како је диспнеја била најприсутнији симптом срчане слабости током преоперативног периода, а у неколико дана пре операције често једини симптом, користили смо Функционалну класификацију

кардиоваскуларних обољења – NYHA(113) за градацију тежине диспнеје. У прву класу сврстани су пацијенти код којих уобичајена физичка активност не изазива диспнеју, замор, ангинозне тегобе, палпитације и бол у грудима. Пацијенти друге NYHA класе имају ограничење физичке активности лакшег степена и због тога код њих постоје неки или сви симптоми при уобичајеној физичкој активности (диспнеја, ангинозне тегобе, палпитације, замор). Трећу класу болесника карактерише појава симптома при физичкој активности која је значајно редукована у односу на уобичајену. Четврта класа има највеће ограничење физичке активности, јер се симптоми могу да јаве и у миру, без икакве провокације. Ови пацијенти су углавном везани за постељу.

За процену општег функционалног стања пацијената користили смо Duke Activity Status Index,(44) са предузетом модификацијом из ESC водича која је одговарала нашим потребама.(48) Модификована верзија је функционално стање посматрала као дихотомо обележје - или добро или лоше. Функционално лоше стање подразумевало је метаболички еквивалент (MET) мањи од 4. Добрим функционалним општим стањем сматран је MET 4 и већи.

Ехокардиографски прегледи обављени су на апарату Vivid 4 General Electric коришћењем кардиолошке секторске сонде тип 3S емисионе фреквенције 1.5 до 3.6 MHz и доплер фреквенције 1.8 до 2.5 MHz. Ехокардиографски преглед подразумевао је мерење следећих параметара: димензије асцендентне аорте, сепарације аортних велума у систоли, антеропостериорни дијаметар излазног корита десне коморе и леве преткоморе, димензије на крају систоле и дијастоле леве коморе, дебљине коморског септума и доњег зида леве коморе у систоли и дијастоли. Мерења су обављена у M-mod техници у стандардном уздужном парастерналном пресеку, а програм апарата је, на основу измерених димензија, израчунавао фракцију скраћења леве коморе и ејекциону фракцију леве коморе. Дводимензионалном ехокардиографијом у стандардним пресецима анализирани су срчане шупљине и срчане валвуларне структуре, посебно лева комора, сагледавана је њена глобална и сегментна контрактилност. Присуство 3 и више сегментних испада контрактилности сматрано је патолошким налазом. Доплерехокардиографским прегледом (континуални, пусни и колор доплер) анализиран је профил и брзина протока кроз ушћа и присуство значајне стенозе и инсуфицијенције срчаних велвула. Значајном регургитацијом сматрана је регургитација 3+ и већа.

Дијагноза интраоперативног и постоперативног инфаркта миокарда постављана је на основу универзалне дефиниције за инфаркт миокарда.(49)

Сагледавали смо прописану медикаментну кардиолошку терапију коју су пацијенти периоперативно узимали: антиромбоцитну терапију - АСК и клопидогрел, бета блокаторе (ББ) - углавном биспролол или метопролол, инхибиторе ангиотензин конвертујућег ензима (АЦЕИ) и блокаторе ангиотензин 1

рецептора (АТБ) - рамиприл, квиналаприл, фосиноприл, еналаприл, и лорсартан, диуретике - фуросемид, буметанид, хидрохлоротиазид и спиронолактон, пероралне антикоагуланте - вафарин, статине - симвастатин и аторвастатин, и нитрате -нитроглицерол, исосорбид монокитрат и пентаеритрол тетранитрат.

3.2.3. Преглед опсервираних параметара

Предмет опсервације били су следећи параметри, односно обележја:

1. Чиниоци потребни за израчунавање Ревидираног индекса за срчани, ризик појединачно и у склопу Лијевог индекса;
2. Преоперативна серумска вредност НТ–проБНП (pg/ml);
3. Преоперативна серумска вредност тропонина Т(ng/L), хемоглобина (g/L), леукоцита ($n \cdot 10^9/L$) и тромбоцита у крви ($n \cdot 10^9/L$);
4. Пол, животно доба, индекс телесне масе и гојазност;
5. Присуство артеријске хипертензије, атријалне фибрилације;
6. Коморбидитети (хепатична слабост, периферна артеријска болест, хронична опструктивна болест плућа, хиперлипидемија, реуматске и мишићно скелетне болести, малигне болести),
7. Опште и функционално стања болесника на основу NYHA, CCS, DASI;
8. Преоперативни електрокардиограм и преоперативне вредности артеријског крвног притиска и срчане фреквенције;
9. Преоперативни ехокардиограм;
10. Периоперативна кардиолошка фармаколошка терапија,
11. Велики непожељни кардиоваскуларни догађаји (акутни инфаркт миокарда, срчани застој (коморско треперење, електрична активност без пулса, асистолија), кардиопулмонална ресусцитација, новонастала срчана слабост или погоршање постојеће срчане слабости, цереброваскуларни инсулт) и комбинације поменутих догађаја са хируршким компликацијама ако су удружено довеле до смртог исхода.

3.2.4. Тест листе истраживања

Током истраживања клинички подаци су прикупљани помоћу анамнезе, физичког прегледа, увидом у конвенционалну медицинску документацију и тест листе које су биле извор релевантних информација о предузетим периперативним прегледима и процедурама. Сваки оперисани пацијент у овом истраживању је имао интернистички, анестезиолошки и кардиолошки преглед, а остали прегледи (пулмолошки, хематолошки, нефролошки, ендокринолошки, гастроентеролошки, неуролошки и др.) обављани су уколико су били индиковани периперативно.

Због прегледнијег вођења медицинске документације за потребе ове студије дизајниране су посебане тест листе. Приказ оригиналне медицинске документације дат је на страницама које следе

БЕЗ РИЗИКА



Н-терминални Б-тип натриуретски пептид (НТ-проБНП) као маркер за процену периперативног ризика након великих некардиохируршких интервенција

Број центра

Број пацијента

Иницијали пацијента

Датум пријема у болницу

Датум отпуста из болнице

Иницијали пацијента			Број пацијента	
Презиме		Датум рођења		
Име		Телефон		
Улица		Град		

Анамнеза 1	<input type="checkbox"/> Обољење коронарних артерија <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ангиографија <input type="checkbox"/> Претходни инфаркт миокарда <ul style="list-style-type: none"> ⇒ <input type="checkbox"/> У претходних месец дана <input type="checkbox"/> Претходна перкутана коронарна ангиопластика <input type="checkbox"/> Претходни аортокоронарни бајпас <input type="checkbox"/> Преткоморско треперење <input type="checkbox"/> Претходни мождани удар <input type="checkbox"/> Периферна артеријска болест
-------------------	--

Анамнеза 2	<input type="checkbox"/> Бубрежна слабост <input type="checkbox"/> Хепатична слабост <input type="checkbox"/> Плућна болест <input type="checkbox"/> Болест скелетне мускулатуре <input type="checkbox"/> Реуматолошко обољење <input type="checkbox"/> Рак <input type="checkbox"/> Метаболичко обољење
-------------------	--

Кардиоваскуларни фактори ризика	Лекови
<input type="checkbox"/> Хипертензија <input type="checkbox"/> Хиперлипидемија <input type="checkbox"/> Дијабетес мелитус <ul style="list-style-type: none"> ⇒ <input type="checkbox"/> инсулин зависни <input type="checkbox"/> Позитивна породична анамнеза <input type="checkbox"/> Активни пушач	<input type="checkbox"/> АСК / Клопидогрел <input type="checkbox"/> Бета блокатор <input type="checkbox"/> АЦЕ / АТ инхибитор <input type="checkbox"/> Диуретик <input type="checkbox"/> Орални антикоагуланс <input type="checkbox"/> Нитрати

Иницијали пацијента	Број пацијента
Физички налаз	ТА (mm Hg): <input style="width: 50px;" type="text"/> Фрекв. (/min): <input style="width: 50px;" type="text"/> Висина (cm): <input style="width: 50px;" type="text"/> Тежина (kg): <input style="width: 50px;" type="text"/>
Опште стање <input type="checkbox"/> добро <input type="checkbox"/> лоше	БМИ (kg/m ²): <input style="width: 50px;" type="text"/>
<input type="checkbox"/> Знаци срчане слабости	<input type="checkbox"/> Аускултаторни пукоти <input type="checkbox"/> Едем <input type="checkbox"/> Излив
Диспнеја <input type="checkbox"/> <small>(види објашњење)</small>	<input type="checkbox"/> NYHA I <input type="checkbox"/> NYHA II <input type="checkbox"/> NYHA III <input type="checkbox"/> NYHA IV
Ангина пекторис <input type="checkbox"/> <small>(види објашњење)</small>	<input type="checkbox"/> CCS I <input type="checkbox"/> CCS II <input type="checkbox"/> CCS III <input type="checkbox"/> CCS IV
Биохемијске анализе	Хемоглобин: <input style="width: 50px;" type="text"/> (g/L) Креатинин: <input style="width: 50px;" type="text"/> μmol/L
Леукоцити (x 10 ⁹ /L): <input style="width: 50px;" type="text"/> Тромбоцити (x 10 ⁹ /L): <input style="width: 50px;" type="text"/>	
Врста хирург	<input type="checkbox"/> Абдоминална <input type="checkbox"/> Хирургија главе и врата <input type="checkbox"/> Торакална <input type="checkbox"/> Васкуларна <input type="checkbox"/> Хирургија дојке <input type="checkbox"/> Остале: <input style="width: 150px;" type="text"/>
	Датум операције: <input style="width: 50px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Реинтервенција
Indication <small>(слободан текст)</small>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
Description <small>(слободан текст)</small>	<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>

Иницијали пацијента Број пацијента

Болнички ток 1 Датум отпуста

- Без догађаја
- ВНКД (Велики непожељни кардиолошки догађај)
 - Датум
- ⇒ Смрт
Узрок смрти _____
- ⇒ Инфаркт миокарда
 - Датум
 - ⇒ највиши ЦК
 - ⇒ највиши ТнИ:
- ⇒ Коморско треперење / срчани застој
 - Датум
- ⇒ Кардио-пулмонална ресуституција
 - Датум
- ⇒ Декомпензована срчана слабост
 - Датум
- ⇒ Новонастало преткоморско треперење
 - Датум
- ⇒ Мождани удар
- ⇒ Превод у другу болницу/клинику
Име _____
Град _____
- Интензивна нега
 - ⇒ од (датум) до (датум)
 - ⇒ повратак у интензивну негу
⇒ Датум:
- трансфузија Број трансфузионих јед.

Иницијали пацијента

Бр. пацијента

Болнички ток 2

⇒	<input type="checkbox"/>	Плућна емболија	Датум
			<input type="text"/>
⇒	<input type="checkbox"/>	Сепса	Датум
			<input type="text"/>
⇒	<input type="checkbox"/>	СИРС	Датум
			<input type="text"/>
⇒	<input type="checkbox"/>	МОДС	Датум
			<input type="text"/>
⇒	<input type="checkbox"/>	Температура/инфекција	Датум
			<input type="text"/>
⇒	<input type="checkbox"/>	Акутна бубрежна слабост	Датум
			<input type="text"/>
		⇒ највиши креатинин	<input type="text"/>

Дефиниције/објашњења

NYHA - класификација кардиоваскуларних болесника њујоршког кардиолошког удружења

NYHA Класа I:

Без ограничења физичке активности.

NYHA Класа II:

Лако ограничена физичка активност.

Без тегоба у миру. Умерена физичка активност проузрокује замор, палпитације или диспнеју.

NYHA Класа III:

Значајно ограничена физичка активност.

Без тегоба у миру али минимална физичка активност проузрокује замор, палпитације или диспнеју.

NYHA Класа IV:

Било која физичка активност доводи до тегоба.

CCS - класификација канадског кардиоваскуларног удружења

- I Без ангине
- II Ангина у напору
- III Тешка ангина при минималном напору
- IV Ангина у миру

3.3. ИСХОД СТУДИЈЕ – СМРТНОСТ И КАРДИОВАСКУЛАРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ

Крајњи исход истраживања били су велики непожељни догађаји, првенствено кардиоваскуларне компликације и њихова удруженост са смртним исходом током периода хоспитализације. Предмет анализе биле су и удружене кардиоваскуларно-хируршке компликације уколико су условиле смртни исход, при чему хируршка компликација није била непосредни узрок смрти.

Примарно кардиоваскуларним компликацијама су сматрани: инфаркт миокарда, вентрикулска фибрилација, електрична активност срца са одсуством пулса, асистолија, кардиопулмонална ресусцитација, декомпензована срчана слабост, цереброваскуларни инсулт и смртни исход узрокован поменутим компликацијама.(8, 23)

Примарно хируршким компликацијама су сматране: периперитонеална хеморагија која је била непосредни узрок, плућни тромбоемболизам, хируршке инфекције (инфекција оперативног места, инфекције уринарног тракта, пнеумонија), сепса, системска инфламаторна реакција (СИРС), мултиорганска дисфункција (МОДС) и појава акутне реналне инсуфицијенције.(23) Оне нису биле предмет овог истраживања уколико су се јавиле и сматране главним узроком смртног исхода.

За сваког оперисаног пацијента био је познат исход лечења током хоспитализације – преживљавање или смртни исход, односно, ни један није изгубљен из праћења.

Мишење о узроку смртног исхода доношено је конзилијарно и у њему су учествовали хирург, анестезиолог и кардиолог.

3.4. РЕВИДИРАНИ ИНДЕКС ЗА СРЧАНИ РИЗИК – ЛИ ИНДЕКС

Ли-индекс је израчунаван према оригиналним препорукама аутора на основу следећих параметара: високоризична операција, позитивна лична анамнеза за исхемијску болест срца, присуство знакова срчане слабости, оболелост од инсулин-зависног облика шећерне болести и оболелост од бубрежне слабости са креатинемијом која прелази вредности $177 \mu\text{mol/L}$.(8)

Високоризичне операције према Лију су све интраперитонеалне и интрапелвичне операције и све супраингвиналне васкуларне операције.

Позитивна лична анамнеза за исхемијску болест срца у Лијевом истраживању подразумева: претходни срчани удар, позитиван тест физичким оптерећењем, актуелне жалбе на бол у грудима које упућују на миокардну

исхемију, употреба нитроглицерола и електрокардиограм са патолошким "Q" зупцем.(8)

Конгестивна срчана слабост обухватала је следећа испољавања: присутну срчану слабост која захтева перманентно узимање терапије, плућни едем, пароксизмалну ноћну диспнеју, билатералне пукоте на плућима или галоп (присутан 3. тон), радиографски верификован налаз плућне конгестије.(8)

Под цереброваскуларним болестима аутори су подразумевали постојање у анамнези транзиторних исхемијских епизода или можданог удара.(8)

Присуству сваког од наведених фактора додељује се 1 бод, а Лијев индекс (Ревидирани индекс) за срчани ризик је збр остварених бодова и може имати вредности од 0 до 6. Остварени број бодова је у вези са класама ризика којих има 4.(8)

Прва класа ризика подразумева одсуство ризикофактора који постоје у Лијевом индексу. Могућност појаве непожељних срчаних догађаја у овој класи је око 0.4 %.

У другој класи ризика постоји само један, било који, од наведених ризикофактора. Могућност појаве непожељних срчаних догађаја у овој класи је око 0.9 %. Прва и друга класа по Лију су класе са ниским ризиком.

Трећа класа ризика садржи 2 Лијева ризикофактора, а могућност за појаву срчаних компликација вишеструко је повећана и износи 6.6%, што према ауторима одговара умереном ризику.

Високоризична, четврта класа има 3 и више од 3 ризикофактора, а пацијенти сврстани у ову класу имају ризик од 11% за непожељне кардиолошке догађаје.(8)

3.5. ОДРЕЂИВАЊЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ Н-ТЕРМИНАЛНОГ ПРОМОЖДАНОГ НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА

Узорак за одређивање Н-терминалног проможданог натриуретског пептида узиман је истовремено када и узорак за одређивање серумског креатинина. Свим пацијентима је у периоду од 12 до 18 часова пре операције, венепункцијом кубиталног предела вакутајнером, екстраховано 20 ml крви: 10 ml у епрувету без адитива и 10 ml у епрувету са ЕДТА (етилен-диамин тетрасирћетна киселина), за сепарацију серума и плазме. Након 30 минута од венепункције центрифугирали смо узорке крви на 3000 обртаја у минути. По 2 ml супернатанта, серума и плазме, смо одмах замрзавали на -70° С и чували до анализирања узорака који су обављани у референтним лабораторијама Универзитета у Базелу, Швајцарска и Центра за срчане и грудне болести у Бад Наухајму, СР Немачка.

Тест (Elecsys 2010, Roche, Mannheim, Germany) је потпуно аутоматизован есеј за квантификацију Н-терминалног фрагмента проможданог натриуретског

пептида у серуму или плазми који се темељи на принципу електрохемилуминисценције (ECLIA). Принцип одређивања заснива се на двостепеном "сендвич" имуно одређивању. Коришћен је анализатор Cobas® e601 (Roche Diagnostics). Током прве инкубације НТ-проБНП из узорка и поликлонско НТ-проБНП-специфично антитело које је обележено биотином и поликлонско НТ-проБНП-специфично антитело које је обележено рутенијум комплексом формирају "сендвич" комплекс. У току друге инкубације, након додавања микрочестица обложених стрептавидином, комплекс се везује за чврсту фазу преко интеракције биотина и стрептавидина. Реакциона смеша се аспирира у мерну ћелију у којој се микрочестице под дејством магнетне силе задржавају на површини електроде, а неповезане честице се испирају. Променом напона електроде индукује се емисија хемилуминисцентне светлости која се мери фотомултипликатором. Резултати се добијају помоћу криве добијене калибрацијом у две тачке и мастер криве дефинисане у бар коду реагенса. Аналитички распон теста је од 5 – 35,000 pg/ml са коефицијентом варијације (ЦВ %) од 3.2 до 2.4% при концентрацијама од 175 до 4,962 pg/ml. Референтне вредности: <125 pg/ml. Исцрпнији подаци о техничким детаљима коришћеног теста доступни су на адреси: http://www.roche-diagnostic.com/products_services/electsys_probnp.html.(123) На резултате теста не утиче узимање лекова.

3.6. ОДРЕЂИВАЊЕ ВИСОКОСЕНЗИТИВНОГ ТРОПОНИНА Т ДРУГИХ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА

Узорак за одређивање Тропонин Т узиман је свим пацијентима је у периоду од 12 до 18 часова пре операције, венепункцијом кубиталног предела вакутајнером, а сепарација серума и његово складиштење обављено је истим поступцима као за НТ-проБНП. Биомаркер је квантификован из серума посредством високосензитивног електрохемилуминисцентног имуноесеја - High-sensitivity cardiac troponin T assay (hsTnT) помоћу аналајзера Roche Diagnostics Mannheim, Germany. Метода се заснива на тзв. "сендвич" принципу где два моноклонска антитела, једно обележено биотином, а друго обележено рутенијум комплексом вежу тропонин из узорка при чему настаје "сендвич" комплекс. Настали комплекс се веже са магнетским микрочестицама обележеним стрептавидином интеракцијом биотина и стрептавидина. Вишак невезаних микрочестица се испере, а настали комплекси се вежу на электроду и доводе до промене волтаже. Променом напона електроде индукује се емисија хемилуминисцентне светлости која се мери фотомултипликатором. Концентрација високосензитивног тропонина Т је пропорционална количини индуковане хемилуминисценције. Тест је линеаран у опсегу концентрација од 13–10000 ng/L.

Граница детекције износи 3 ng/L. Непрецизност одређивања се креће у опсегу 0,9–3,7% у серији и 1,5–4,0% укупно. Референтне вредности : <14 ng/L. Технички детаљи коришћеног теста доступни су на адреси http://www.roche-diagnostic.com/products_services/electsys_hsTnT.html.(124) Анализа узорака обављена је у референтним лабораторијама Универзитета у Базелу и Керкоф Центра за срчане и грудне болести у Бад Наухајму.

Преостале количине серума и плазме користили смо за контролне рутинске лабораторијске прегледе (гликемија, јонограм, уреја, креатинин, протеинограм, креатин фосфокиназа, креатин фосфокиназа МБ изоензим и др.), који су обављани у Централној лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу, а на захтев хирурга, анестезиолога или кардиолога. Ове анализе биле су доступне истраживачима периперативно.

3.7. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Опсервиран подаци за нумеричка обележја која имају нормалну расподелу изражавана су као аритметичке средине са стандардним девијацијама.

Нумеричка обележја која немају нормалну расподелу изражавана су као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил.

За поређење средњих вредности обележја између популација коришћен је Т тест за независне узорке и Mann-Whitney тест.

Зависност категоријских обележја испитивана је помоћу χ^2 теста и Фишеровог теста.

Да би се испитало да ли су Н-терминални промодани натриуретски пептид, тропонин Т квантификован високосензитивним есејем и Лијев индекс за срчани ризик добри маркери за предвиђање кардиолошких компликација израчуавана је површина испод криве - AUROC (Area Under Receive Operating Characteristic Curve) и испитивано да ли се она статистички значајно разликује од 0.5. За оптимални ниво одлучивања (cut off) узима се она вредност обележја за коју је производ сензитивности и специфичности максималан. Статистичка обрада података обављена је у статистичком програму СПСС 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois) за Windows.

3.8. ИЗВЕШТАЈ ЛОКАЛНОГ ЕТИЧКОГ ОДБОРА

Етички одбор Клиничког центра "Крагујевац" у Крагујевцу, са седнице од 12.10.2006. године (копија извештаја у прилогу) дао је своју сагласност да се студија може спровести према планираном студијском протоколу.

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4.1. СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА И ЊЕНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Од јануара 2007. до априла 2008. за учешће у студији регрутовано је 230 пацијената. Из истраживања је елиминисано 18 (7.8%) пацијената: осам (3.5%) је оперисано у спиналној анестезији, један (0.5%) је умро пре операције од тешке срчане слабости, четири (1.7%) је због позитивног теста физичким оптерећењем и позитивне коронарографије упућено на реваскуларизацију миокарда, два (0.9%) на супституцију аортне валвуле механичком, два (0.9%) је самоиницијативно одустало од операције због немогућности постизања оптималне компензације после предоченог ризика за лош исход и један (0.5%) пацијент је оперисан лапароскопски.

Истраживање је наставило 212 пацијената и за сваког од њих био је познат постоперативни исход током трајања хоспитализације.

4.1.1. Расподела пацијената по полу, животном добу и индексу телесне масе

Од 212 испитаника, 121 (57%) су биле жене и 91(42.9%) мушкарци. Просек година живота испитаника, изражен као аритметична средина и стандардна девијација, био је 66.1 ± 6.1 година, што приказује Табела 7.

Код жена је просечно животно доба износило 64.5 ± 7.2 година, а код мушкараца 66.9 ± 6.3 година, односно, жене су биле млађе од мушкараца. Разлика средњих вредности година живота између полова је статистички значајна ($p = 0.010$; Mann – Whitney U Test), а резултат анализе приказан је Табелом 8.

Табела 7. Испитаници према полу, годинама живота и индексу телесне масе

Обележје	Заступљеност
Учесници студије, број (%)	212 (100.0)
Жене, број (%)	121 (57.1)
Мушкарци, број (%)	91 (42.9)
Године живота, (године \pm СД)	66.1 ± 6.1
Индекс телесне масе, ($\text{kg}/\text{m}^2 \pm$ СД)	27.2 ± 4.5

СД - стандардна девијација

Табела 8. Пол и године испитиване популације

Обележје	Године живота (АС ± СД)†	р вредност
Жене	64.5 ± 7.2	0.010
Мушкарци	66.9 ± 6.3	

† Аритметичка средина ± Стандардна девијација

Највећу учесталост хируршких процедура имали су пацијенти у седмој деценији живота, а убедљиво мањи број оперисаних је био у осмој и деветој деценији живота, што је приказано у Табели 9.

Табела 9. Животно доба и операције

Животно доба	Пацијенти Број (%)
≤60	64 (30.2%)
61 – 70	99 (46.7%)
71 – 80	45 (21.2%)
≥81	4 (1.9%)

Просечан индекс телесне масе (ИТМ), изражен као аритметичка средина и стандардна девијација, износио је $27.2 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ (Табела 7). Код жена је он $28.0 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$, а код мушкараца $26.0 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$. Жене су имале просечно већи индекс телесне масе од мушкараца. Разлика средњих вредности индекса телесне масе између полова је статистички значајна ($p = 0.001$; Mann – Whitney U Test), а резултат анализе приказан је Табелом 10.

Табела 10. Пол и индекс телесне масе испитиване популације

Обележје	Индекс телесне масе(kg/m^2) АС±СД†	р вредност
Жене	28.0 ± 4.6	0.001
Мушкарци	26.0 ± 4.0	

† Аритметичка средина ± Стандардна девијација

4.1.2. Конвенционални фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет у испитиваној популацији

Заступљеност конвенционалних ризикофактора за кардиоваскуларни морбидитет у испитиваној популацији дат је у Табели 11.

Табела 11. Заступљеност кардиоваскуларних ризикофактора

Фактори ризика	Број (%)
Артеријска хипертензија	178 (84.0)
Хиперлипидемија	77 (36.3)
Гојазност	50 (23.6)
Шећерна болест	45 (21.2)
Инсулинонезависни облик	40 (18.9)
Инсулинозависни облик	5 (2.4)
Пушење	61 (28.8)
Породична предиспозиција	79 (37.3)

Најзаступљенији фактор ризика, а уједно и кардиоваскуларна болест у испитиваној популацији је била артеријска хипертензија. Од ње је боловао 178 (84.0%) испитаника. Друга по заступљености била је хиперлипидемија коју је имало 77(36.3%) пацијената. Четрдесет пет (21.2%) оперисаних пацијената је имало шећерну болест, а инсулинозависни облик дијабетеса 5 (2.4%) болесника. Активних пушача дувана је било 61 (28.8%), гојазних 50 (23.6%), а позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларни морбидитет имало је 79 (37.3%) испитаника.

4.1.3. Расподела пацијената у односу на преоперативни кардиоваскуларни морбидитет

У опсервираној популацији 13(6.1%) испитаника је имало инфаркт миокарда. Реваскуларизационе процедуре пре некардиолошке хируршке интервенције имало је 4 (1.9%) учесника истраживања и то: 2(1.0%) пацијента су имала перкутану коронарну ангиопластику са имплантацијом стентова, 1(0.5%) пацијент је имао аорто-коронарно премошћавање, а 1 (0.5%) пацијент је имао је оба облика реваскуларизације. Са присутним знацима конгестивне срчане слабости у преоперативном периоду који је непосредно претходио оперативном

захвату било је 11(5.2%) пацијената, а исто толико је имало атријалну фибрилацију. Позитивну анамнезу за цереброваскуларне болести имало је 9(4.2%) пацијената, а 20(9.4%) је боловало од болести периферних артерија. Преглед поменутих обележја приказан је у Табели 12.

Табела 12. Расподела пацијената према кардиоваскуларном морбидитету

Обележје	Заступљеност
Претходни инфаркт миокарда, број (%)	13 (6.1%)
Реваскуларизација, број (%)	4 (1.9%)
Аорто-коронарно премошћавање, број (%)	1 (0.5%)
Перкутана коронарна ангиопластика, број (%)	2 (1.0%)
Оба облика ревакуларизације, број (%)	1 (0.5%)
Анамнеза о конгестивној срчаној слабости, број (%)	11 (5.2%)
Атријална фибрилација, број (%)	11 (5.2%)
Цереброваскуларне болести, број (%)	9 (4.2%)
Периферна артеријска болест, број (%)	20 (9.4%)

4.1.4. Расподела некардиоваскуларног морбидитета у опсервираној популацији

Осим кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, као и болести које фигурирају као ризикофактори за поменуте морбидитете, учесници студије су имали бројне некардиоваскуларне коморбидитете. Њихова заступљеност приказана је у Табели 13.

Табела 13. Некардиоваскуларни коморбидитети испитаника

Коморбидитети	Број (%)
Бубрежна инсуфицијенција	4 (1.9%)
Хепатична инсуфицијенција	1 (0.5%)
Хронична опструктивна болест плућа	19 (9.0%)
Реуматске и мишићно-скелетне болести	4 (1.9%)
Малигне болести	59 (27.8%)

Малигне болести имало је 59 (27.8%), а хроничне опструктивне плућне болести 19 (9.0%). По 4 (1.9%) пацијента су имала бубрежну слабост и мишићно – скелетне болести, а 1 (0.5%) испитаник је имао инсуфицијенцију јетре.

4.1.5. Функционалне класификације и испитаници

У оквиру анализираних популација у класи I NYHA било је 153 (72.2%), у класи II NYHA 56 (26.4%), а у класи III NYHA 3 (1.4%) испитаника. Ни један испитаник није имао симптоматологију која карактерише класу IV NYHA класификације (Табела 14.).

Табела 14. Функционалне класификације и расподела пацијената

Тип функционалне класификације	Заступљеност
NYHA*	
Класа I	153 (72.2%)
Класа II	56 (26.4%)
Класа III	3 (1.4%)
Класа IV	0 (0.0%)
CCS **	
Класа I	159 (75.0%)
Класа II	49 (23.1%)
Класа III	4 (1.9%)
Класа IV	0 (0.0%)
Duke Activity Status Index [†]	
Добро функционално стање (MET [£] ≥ 4)	169 (79.7%)
Лоше функционално стање (MET < 4)	43 (20.3%)

*Функционална класификација Њујоршког кардиолошког друштва, **Функционална класификација ангинозних тегоба Канадског кардиоваскуларног удружења, †Модификован Duke Activity Status Index, £Метаболички еквивалент

Према Функционалној класификацији ангинозних тегоба CCS класи I припадало је 159(75.0%) испитаника, класи II 49(23.1%) и класи III 4(1.9%) испитаника. Ни један оперисани пацијент није имао симптоматологију тешке пекторалне ангине која карактерише класу IV CCS (Табела 14.).

У односу на модификовани Duke Activity Status Index пацијенти су за поребе овог истраживања сврстани у 2 функционалне групе: добро и лоше функционално стање. Добро функционално стање, које карактерише MET једнак или већи од 4, имало је 169(79.7%) пацијената, а лоше функционално стање, које карактерише MET мањи од 4, имало је 43(20.3%) пацијента (Табела 14.).

4.1.6. Преоперативни електрокардиограм, артеријски крвни притисак и срчана фреквенција у испитиваној популацији

Од укупно 212 испитиваних пацијената нормалан преоперативни електрокардиограм је имало 140(66%) испитаника, а преостала 72(34%) пацијента су имали измењене (патолошке) електрокардиограме, како је приказано у Табели 15.

Табела 15. Електрокардиографски налаз и испитаници

Електрокардиограм	Број (%)
Нормалан	140 (66)
Патолошки	72 (34)

У оквиру измењеног електрокардиографског налаза опсервирана су следећа обележја: присутност екстрасистола (суправентрикулских и вентрикулских) и атријалне фибрилације, сметње спровођења импулса кроз атриовентрикулски нодус и гране Хисовог снопа, присуство Q зупца, промене СТ спојнице и Т таласа. Карактеристике измењеног електрокардиографског налаза у испитиваној популацији приказане су у Табели 16.

Табела 16. Карактеристике измењеног електрокардиограма

Електрокардиографске промене	Број (%)
Суправентрикулске екстрасистоле	8 (3.8)
Вентрикулске екстрасистоле	7 (3.3)
Атријална фибрилација	11 (5.2)
Блок леве гране Hissov-ог снопа	13 (6.1)
Блок десне гране Hissov-ог снопа	15 (7.1)
Атриовентрикулски блокови I и II степена тип Mobitz I	4 (1.9)
Q зубац	18 (8.5)
Промене СТ спојнице у два суседна ЕКГ одвода	52 (24.5)
Промене Т таласа	26 (12.3)

Најфреквентније електрокардиографске промене у испитиваној популацији биле су промене СТ спојнице у два суседна електрокардиографска одвода и њих је имало 52 (24.5%) испитаника. Алтерације Т таласа су забележене у 26 (12.3%) испитаника. Патолошки Q зубац је имало 18 (8.5%) учесника студије, блок десне гране Хисовог снопа 15 (7.1%), а леве 13 (6.1%) испитаника. Атријалну

фибрилацију имало је 11 (5.2%), суправентрикулске екстрасистоле 8 (3.8%), а вентрикулске екстрасистоле 7 (3.3%) испитаника.

Свим учесницама студије су у периоду од 12 до 24 часа преоперативно мерене вредности артеријског крвног притиска и срчане фреквенције. Просечна висина систолног артеријског крвног притиска преоперативно била је 147.5 ± 22.9 mmHg, дијастолног артеријског крвног притиска 77.2 ± 13.5 mmHg, а просечна вредност срчане фреквенције била је 72.0 ± 13.1 min⁻¹, што је приказано у Табели 17.

Табела 17. Просечне преоперативне вредности артеријског крвног притиска и срчане фреквенције у испитиваној популацији

Испитаници, број%	212 (100.0)
Систолни крвни притисак АС±СД (mmHg)	147.5±22.9
Дијастолни крвни притисак АС±СД (mmHg)	77.2±13.5
Срчана фреквенција АС±СД (min. ⁻¹)	72.0± 13.1

АС±СД - Аритметичка средина±стандардна девијација

4.1.7. Преоперативни ехокардиографски налаз у испитиваној популацији

У оквиру кардиолошке евалуације, свим пацијентима је урађена трансторакална ехокардиографија. Ехокардиографска евалуација обављена је мерењема у М моду и дводимензионалној техници, а за квантификовање и квалификовање протока кроз ушћа коришћени су континуални, пулсни и колор доплер.

Нормалан ехокардиографски налаз имало је 88(41.5%) пацијената, а измењен 124(58.5%) пацијента што је приказано у Табели 18.

Табела 18. Преоперативна ехокардиографија у испитиваној популацији

Ехокардиографски преглед	Број (%)
Нормалан ехокардиограм	88 (41.5)
Патолошки ехокардиограм	124 (58.5)

Од ехокардиографских обележја анализирани су: димензија асцендентне аорте, сепарација аортних велума у систоли, антеропостериорни дијаметар излазног корита десне коморе и леве преткоморе, димензије на крају систоле и дијастоле леве коморе, дебљина коморског септума и доњег зида леве коморе у

систоли и дијастоли, ејекциона фракција, фракција скраћења и сегментни испади контрактилности леве коморе, профили и брзине протока кроз велика срчана ушћа, што је приказано у Табели 19.

Табела 19. Ехокардиографски параметри у опсервираној популацији

Параметар	Опсервиране вредности
Дијаметар аорте (cm) AC±CD	3.4±0.5
Сепарација аортних велума (cm) AC±CD	2.0±0.4
Димензија леве коморе на крају дијастоле (cm) AC±CD	5.3±0.7
Димензија на крају систоле леве коморе (cm) AC±CD	3.3±0.8
Ејекциона фракција леве коморе (%) AC±CD	67.5±12.4
Фракција скраћења леве коморе (%) AC±CD	38.5±9.4
Излазно корито десне коморе, (cm) AC±CD	2.9±0.5
Антеро-постериорни дијаметар леве преткоморе, (cm) AC±CD	3.7±0.7
Успорена релаксација леве коморе број(%)	78 (36.8)
Сегментна хипокинезија леве коморе број(%)	4 (1.9)
Максимална брзина аортног протока (m/s) AC±CD	1.5±0.3
Максимална брзина протока плућне артерије (m/s) AC±CD	0.9±0.4
Митрална валвула	
Е талас (m/s) AC±CD	0.7±0.3
А талас (m/s) AC±CD	1.1±0.8
Трикуспидна валвула	
Е талас, (m/s) AC±CD	0.6±0.1
А талас, (m/s) AC±CD	0.7±0.1

AC±CD - Аритметичка средина±стандардна девијација

Сагледавајући опсервиране нумеричке средње вредности ехокардиографских параметара за целу популацију може се закључити да су оне у оквирима рефертних вредности (Табела 19).

Најучесталија ехокардиографска ненормалност била је успорена релаксација леве коморе. Овакав налаз може се објаснити животним добом наше испитиване популације (сви учесници истраживања имали 55 и више година живота) и најфреквентнијом заступљеношћу артеријске хипертензије као кардиоваскуларне болести од које су боловали учесници истраживања. Године живота и артеријска хипертензија су најчешћи разлози успорене релаксације леве коморе у општој популацији.

Сегментне испаде контрактилности имала су 4 (1.9%) оперисана пацијента.

4.1.8. Преоперативне вредности Н терминалног проможданог натриуретског пептида, високосензитивног тропонина Т и међуоднос кардиобиомаркера са осталим опсервираним параметрима

У испитиваној популацији просечна преоперативна вредност серумског Н – терминалног пронатриуретског пептида изражена као медијана и 25. и 75. перцентил износи 118 (67 – 264) pg/ml, а тропонина Т, одређеног високо сензитивним тестом и изражена као медијана и 25. и 75. перцентил, је 3.3 (3.3 – 8.6) ng/L, што је приказано у Табели 20.

Табела 20. Преоперативне вредности биомаркера у испитиваној популацији

Параметар	Вредност
Н-терминални пронатриуретски пептид (pg/ml), медијана (25. и 75. перцентил)	118.0 (67.0 – 264.0)
Високо сензитивни тропонин Т (ng/L), медијана (25. и 75. перцентил)	3.3 (3,3 - 8,6)

Непараметријском корелацијском анализом упоређивана је вредност серумски одређеног НТ-проБНП-а и високосензитивног тропонина са осталим појединачним варијаблама које су опсервиране у нашем истраживању.

Табела 21. Међуоднос НТ-проБНП и опсервираних варијабли

Опсервиране варијабле	НТ-проБНП	
	Коефицијент корелације	р
Године живота	0,020	0.0030
Индекс телесне масе	- 0.101	0.1420
Високосензитивни тропонин Т	0.696	0.0005

Оба маркера су позитивно корелирала са годинама живота наших испитаника (НТ-проБНП $r = 0.220$, $p = 0.003$, Pearson Correlation; високосензитивни ТнТ $r = 0.330$, $p < 0.0005$, Pearson Correlation). Ни један од маркера није корелирао са индексом телесне масе којим смо процењивали ухрањеност наших пацијената (НТ-проБНП $r = - 0.101$, $p = 0.142$, Pearson Correlation; високосензитивни ТнТ $r = - 0.053$, $p = 0.445$, Pearson Correlation). Између нивоа оба коришћена маркера постојала је позитивна корелација ($r = 0.696$, $p < 0.0005$, Pearson Correlation).

Резултати статистичке анализе за наведене параметре прегледно су приказани у табелама 21 и 22.

Табела 22. Међуоднос високосензитивног тропонина Т и опсервираних варијабле

Опсервиране варијабле	Високосензитивни тропонин Т	
	Коефицијент корелације	р
Године живота	0,333	0.0005
Индекс телесне масе	- 0.053	0.4550
НТ-проБНП	0.696	0.0005

Пацијенти са инфарктом миокарда у анамнези имали су више просечне вредности НТ-проБНП-а у односу на пацијенте без инфаркта миокарда (Табела 23). Средња вредност НТ-проБНП-а у групи пацијената без претходног инфаркта је 115 (67 – 254) pg/ml, а у групи са претходним инфарктом миокарда 195 (114 – 873) pg/ml и опсервирана разлика је статистички значајна ($p < 0,048$ Mann-Whitney тест).

И поред тога што су просечне вредности НТ-проБНП-а биле више у растућим групама NYHA класификације, разлике средњих вредности НТ-проБНП-а између група NYHA класификације нису биле статистички значајне ($p = 0,145$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 23. За трећу групу NYHA класификације није било могуће одредити 75. перцентил због малог броја испитаника.

За добро опште функционално стање средња вредност НТ-проБНП-а је 103.10 (54.135 – 216.2) pg/ml, а за лоше опште функционално стање 238.60 (135.10 – 790.70) pg/ml. Разлика средњих вредности НТ-проБНП-а између доброг и лошег функционалног општег стања процењеног преко DASI је статистички значајна ($p < 0,0005$ Mann-Whitney тест), што је приказано у Табели 23.

Табела 23. Међуоднос средњих вредности НТ-проБНП-а инфаркта миокарда, група NYHA и функционалног стања процењеног преко Duke индекса

Опсервиране варијабле	НТ-проБНП pg/ml медијана (25. и 75. перцентил)	р вредност
Без инфаркта миокарда	115 (67 – 254)	0,0480
Са инфарктом миокарда	195(114 – 873)	
NYHA* I	112(54-235)	0.1450
NYHA II	124(75-487)	
NYHA III	339(77-)	
DASI† (MET£ ≥ 4)	103(54–216)	0.0005
DASI (MET < 4)	239(135–791)	

*Функционална класификација Њујоршког кардиолошког друштва, †Модификован Duke Activity Status Index, £Метаболички еквивалент

Такође, разлика средњих вредности hsTnT-а између пацијената са претходним инфарктом миокарда у анамнези и пацијената без анамнезе о инфаркту миокарда је статистички значајна ($p < 0.008$). Средња вредност hsTnT-а у групи пацијената без претходног инфаркта је 3.23 (3.00 – 7.92) ng/L, а у групи са претходним инфарктом миокарда 9.36 (5.05 – 15.34) ng/L, што је приказано у Табели 24.

Осим што је уочено да су средње вредности високосензитивног тропонина Т биле у порасту за растуће групе NYHA класификације, статистичко тестирање њихових средњих међугрупних вредности показало је да су оне статистички значајне ($p = 0,004$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 24.

Табела 24. Међуоднос средњих вредности hsTnT инфаркта миокарда, NYHA група и функционалног стања процењеног преко Duke индекса

Опсервиране варијабле	Високосензитивни тропонин Т ng/L медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	р вредност
Без инфаркта миокарда	3.23 (3.00 – 7.92)	0,0080
Са инфарктом миокарда	9.36 (5.05 – 15.34)	
NYHA * I	3.00 (3.00-7.81)	0.0040
NYHA II	6.35 (3.00-11.89)	
NYHA III	3.32 (3.32- - *)	
DASI [†] (MET [‡] \geq 4)	3.00 (3.00–7.64)	0.0005
DASI (MET < 4)	7.86 (3.30–11.90)	

*Функционална класификација њујоршког кардиолошког друштва, †Модификован Duke Activity Status Index, ‡Метаболички еквивалент

За добро опште стање средња вредност hsTnT је 3.00(3.00 – 7.64) ng/L, а за лоше опште функционално стање 7.86 (3.33 – 11.90) ng/L.Разлика средњих вредности hsTnT између доброг и редукованог општег стања је статистички значајна ($p < 0.0005$).

4.1.9. Преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара у испитиваној популацији

Просечна преоперативна вредност креатинина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износи 79.6 (71.6 – 97.2) $\mu\text{mol/L}$.

Просечна преоперативна вредности хемоглобина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил у испитиваној популацији је 132.0 (122.0 – 141.0) g/L.

Просечна вредност леукоцита изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил је $6.7 \times 10^9 /L$ ($5.5 - 8.1$) $\times 10^9 /L$ преоперативно, а тромбоцита $244.5 \times 10^9 /L$ ($207.0 - 295.2$) $\times 10^9 /L$.

Преоперативне вредности биохемијских и хематолошких параметара за испитивану приказане су у Табели 25.

Табела 25. Преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара у испитиваној популацији

Параметар	Вредност
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$) медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	79.6 (71.6 – 97.2)
Хемоглобин (g/L) медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	132.0 (122.0 – 141.0)
Леукоцити (број $\times 10^9/L$) медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	6.7 (5.5 – 8.1)
Тромбоцити (број $\times 10^9/L$) медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	244.5 (207.0 – 300.5)

4.1.10. Заступљеност и структура кардиолошке медикаментне терапије у испитиваној популацији

Од укупног броја испитаника преоперативно кардиолошку терапију је узимало 176(83%) болесника. Заступљеност кардиолошке терапије у односу на групе најчешће прописиваних лекова преоперативно приказана је у Табели 26.

Табела 26. Структура и заступљеност кардиолошке терапије у испитиваној популацији

Фармаколошка терапија	број (%)
Ацетилсалицилна киселина и/или клопидогрел	67 (31.6)
Бета блокатори	90 (42.5)
АЦЕ инхибитори и /или ангиотензински блокатори	130 (61.3)
Диуретици	42 (19.8)
Нитрати	53 (25.0)
Орални антикоагуланти	6 (2.8)
Без терапије	36 (17.0)

4.1.11. Хируршке процедуре и испитивана популација

Учесници истраживања су подвргавани различитим хируршким процедурама. Највећи број хируршких интервенција је припадао је абдоминалној хирургији 107 (50.5%). Хирургија дојке рађена је у 32 (15.1%) пацијента, а штитасте жлезде у 24 (11.3%) пацијента. Васкуларних операција је било 27 (12.7%), неурохируршких 13 (6.1%), а торако-пулмоналих 9 (4.2%).

Домену онколошке хирургије припадало је 42% операција: 21.2% свих абдоминалних, све торакалне и неурохируршке операције, 5(2.3%) струмектомија и 17(8.0%) мастектомија, што је приказано у Табели 27.

Табела 27. Хируршке процедуре и испитивана популација

Тип хирургије	Онколошка хирургија број(%) 89 (42.0)	Неонколошка хирургија број(%) 123 (58.0)	Укупно број(%) 212 (100.0)
Абдоминална	45 (21.2)	62 (28.3)	107 (50.5)
Васкуларна	0 (0.0)	27 (12.7)	27 (12.7)
Неурохируршка	13 (6.1)	0 (0.0)	13 (6.1)
Торако-пулмонална	9 (4.2)	0 (0.0)	9 (4.2)
Хирургија дојке	17 (8.0)	15 (7.1)	32 (15.1)
Хирургија штитњаче	5 (2.3)	19 (9.0)	24 (11.3)

Према актуелним препорукама хирургија дојке и штитасте жлезде припадају хирургији која је удружена са ниским ризиком за појаву срчаних компликација. Преоперативно процењен ризик, у складу са најновијим водичима, за овај тип хируршких процедура је испод 1%. Том типу процедура подвргнуто је укупно 56 (26.4%) пацијената (Табела 28.).

Све абдоминалне, неурохируршке, торако-пулмоналне и мањи број операција које припадају домену васкуларне хирургије у нашем опсервираном узорку припадале су, према актуелним водичима, операцијама умереног ризика. Интраоперативне или постоперативне кардиолошке компликације код овог типа хируршких операција се јављају између 1-5%. Њих је у испитиваном узорку било 135 (63.7%), како је приказано у Табели 28.

Високоризичне хируршке процедуре су биле најмање заступљене. Овим операцијама лечен је 21(9.9%) пацијент (Табела 28.). Све су припадале домену васкуларне хирургије. Постоперативне срчане компликације за овај ниво ризика хируршких процедура износи преко 5% према актуелним водичима.

Табела 28 . Расподела хируршких процедура према ESC препорукама

Ризичност процедуре	Број (%)
	212 (100.0)
Нискоризичне процедуре	56 (26.4)
Хирургија дојке	32 (15.1)
Хирургија штитњаче	24 (1.3)
Средње ризичне процедуре	135 (63.7)
Абдоминалне	107 (50.5)
Васкуларна	6 (2.8)
Неурохируршке	13 (6.1)
Торако-пулмоналне	9 (4.2)
Високоризичне процедуре	
Васкуларне	21 (9.9)

4.1.12. Лијев ревидирани индекс за срчани ризик и процена периперативног ризика у испитиваној групи

У испитиваној популацији највећи број оперисаних болесника је имао Лијев индекс 1 – 120 (56.6%) и 0 – 60 (28.3%), укупно 180 (84.9%) испитаника (Табела 29). Лијев индекс 2 имало је 28 (13.2%), а Лијев индекс једнак или већи од 3 имало је 4 (1.9%) испитаника (Табела 29).

Табела 29. Дистрибуција испитаника према Лијевом индексу и класама ризика

Ли – индекс	Ли – класе ризика	Хипотетички ризик по Лију	Број (%)
0	I	0.4 %	60 (28.3)
1	II	0.9 %	120 (56.6)
2	III	6.6 %	28 (13.2)
≥ 3	IV	11.0 %	4 (1.9)

У односу на израчунате вредности Лијевог индекса учесници истраживања су сврстани у је Лијеве класе ризика које су приказане у Табели 29.

Хипотетички, најмањи ризик од 0.4% предвиђен је за пацијенте Лијеве класе I у којој је било 60 (28.3%), а затим Лијеве класе II – 0.9%, којој је припадало 120 (56.6%) испитаника. У класи III по Лију било је 28 (13.2%) испитаника, а хипотетички ризик за појаву кардиолошких компликација код њих износио је 6.6%. У најризичнијој класи IV било је 4 (1.9%) испитаника, а хипотетички ризик за њу износио је око 11%.

4.2. ПЕРИОПЕРАТИВНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ И ОПСЕРВИРАНА ОБЕЛЕЖЈА

У опсервираној популацији периперативне кардиолошке компликације имало је 8 (3.8%) испитаника.

4.2.1. Периперативне компликације и расподела пацијената у односу на пол, животно доба и индекс телесне масе

Појава кардиолошких компликација у односу пол, животно доба и индекс телесне масе приказана је у Табели 30.

Табела 30. Расподела пацијената према полу, годинама живота и индексу телесне масе у односу на појаву периперативних кардиолошких компликација

Обележје	Сви оперисани	Без компликација	Са компликацијама	р вредност
Број (%)	212(100.0)	204 (96.2)	8 (3.8)	-
Жене, број (%)	121 (57.1)	117 (96.7)	4 (50.0)	
Мушкарци, број (%)	91 (42.9)	87 (95.6)	4 (50.0)	0.727
Године живота, године	66.1±6.1	65.5 ± 6.9	65.4 ± 8.4	0.946
АС±СД				
ИТМ, kg/m ² АС±СД	27.2±4.5	27.1 ± 4.4	28.1 ± 6.1	0.538

р- испитаници са компликацијама према испитаницима без компликација, АС±СД-аритметичка средина±стандардна девијација, ИТМ - Индекс телесне масе

Хируршку процедуру без периперативних компликација је имало 204 (96.2%) пацијента, а 8 (3.8%) пацијената је имало периперативне кардиолошке компликације.

Од укупно сто двадесет једне особе женског пола, периперативне компликације није имало 117 (96.7%)пацијенткиња, а 4 (3.3%) пацијенткиње је имало периперативне компликације.

У истраживању је учествовала деведесет једна особа мушког пола. Периперативне компликације није имало 87 (95.6%) пацијената, а 4 (4.4%) пацијента су имала периперативне компликације. Уколико се посматра само група са периперативним компликацијама, у њој су подједнако била заступљена

оба пола: 4 (50.0%) мушкарца и 4 (50.0%) жене. Пол и појава периоперативних кардиолошких компликација су независни ($p = 0.727$; χ^2 тест).

Просек година живота у групи пацијената који су имали периоперативне компликације изражен као аритметичка средина и стандардна девијација износио је 65.4 ± 8.4 година, а у групи без периоперативних компликација 65.5 ± 6.9 година. Године живота и припадност групи (без компликација/са компликацијама) су независни ($p=0.946$; Т-тест), што је приказано у Табели 30.

Највећи број оперисаних пацијената био је у седмој деценији живота и у тој групи се јавио највећи број кардиоваскуларних компликација. Ни један оперисани пацијент у деветој деценији живота није имао постоперативне кардиоваскуларне компликације, што је приказано у Табели 31.

Табела 31. Периоперативне компликације и животно доба

Животно доба године	Сви број(%)	Без компликација број(%)	Са компликацијама број(%)
≤ 60	64 (30.2%)	61 (29.9)	3 (37.5)
61 – 70	99 (46.7%)	95 (46.6)	4 (50.0)
71 – 80	45 (21.2%)	44 (21.6)	1 (12.5)
≥ 81	4 (1.9%)	4 (2.0)	0 (0.0)

Просечан индекс телесне масе износио је 27.1 ± 4.4 kg/m² у групи без компликација, а 28.1 ± 6.1 kg/m² у групи са компликацијама. Разлика средњих вредности индекса телесне масе између групе без и групе са периоперативним компликацијама није статистички значајна ($p=0.538$; Т-тест), као што је приказано у Табели 30.

4.2.2. Периоперативне компликације и конвенционални фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет

Опсервирани смо удруженост артеријске хипертензије, хиперлипидемије, оболелости од шећерне болести и њених облика условљених потребом за инсулинотерапијом у циљу оптималне гликорегулације, гојазности, конзумирања дувана и породичне предиспозиције са једне стране, и појаве периоперативних кардиолошких компликација, са друге стране. Удруженост периоперативних компликација и конвенционалних фактора ризика приказује Табела 32.

Табела 32 . Удруженост периоперативних компликација и конвенционалних фактора ризика за кардиоваскуларни морбидитет

Фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет	Сви оперисани 212 (100.0)	Без компликација 204 (96.2)	Са компликацијама 8 (3.8)	р
Хипертензија, број(%)	178 (84.0)	172 (84.3)	6 (75.0)	0.617
Хиперлипидемија, број(%)	77 (36.3)	75 (36.8)	2 (25.0)	0.714
Шећерна болест, број(%)	45 (21.2)	43 (21.1)	2 (25.0)	0.642
Инсулинонезависна, број(%)	40 (18.9)	39 (19.1)	1 (12.5)	0.669
Инсулинозависна, број(%)	5 (2.4)	4 (2.0)	1 (12.5)	1.000
Гојазност, број(%)	50 (23.6)	48 (23.5)	2 (25.0)	1.000
Пушење, број(%)	61 (28.8)	59 (28.9)	2 (25.0)	1.000
Породична предиспозиција, број(%)	79 (37.3)	77 (37.7)	2 (25.0)	0.713

р- испитаници са компликацијама према испитаницима без компликација

4.2.2.1. Артеријска хипертензија и периоперативне компликације

Најзаступљенији фактор ризика у обе посматране групе била је артеријска хипертензија. У групи без компликација од артеријске хипертензије је боловало 172 што је 96.6% од укупног броја пацијената са атријалном хипертензијом, односно 84.3% од узорка пацијената без периоперативних компликација. У групи са компликацијама 6 пацијената је имало артеријску хипертензију што је 3.4% од целокупног узорка пацијената са хипертензијом, односно 75.0% од узорка пацијената са компликацијама.

Артеријску хипертензију није имало 34 (16.0%). Периоперативне компликације нису имала 32 нормотензивна пацијента, што је 94.1% у односу на узорак без хипертензије, односно 15.7% у односу на узорак без компликација. Периоперативне компликације су имала 2 пацијента, што је 5.9% у односу на целокупни узорак без хипертензије, односно 25.0% у односу на узорак са компликацијама.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика у нашем истраживању припадност групи (са компликацијама/ без компликација) и артеријска хипертензија су независни ($p = 0.617$; χ^2 -тест), што приказује Табела 32.

4.2.2.2. Хиперлипидемија и периоперативне компликације

Хиперлипидемију је целокупном узорку оперисаних имало 77 (36.3%) пацијената.

У групи без компликација хиперлипидемију је имало 75 пацијента, што је 97.4% од узорка пацијената са хиперлипидемијом, односно 36.8% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

У групи са компликацијама 2 пацијената су имала хиперлипидемију, што је 2.6% од целокупног узорка пацијената са хиперлипидемијом, односно 25.0% од узорка пацијената са компликацијама.

Хиперлипидемију није имало 135 (63.7%). Без периоперативних компликација из ове групе је било 129 пацијента, што је 95.6% у односу на узорак пацијената без хиперлипидемије, односно 63.2% у односу на узорак пацијената без компликација.

Периоперативне компликације је имало 6 пацијента без хиперлипидемије што је 4.4% у односу на целокупни узорак без хиперлипидемије, односно 75.0% у односу на узорак са компликацијама.

Након статистичког тестирања међугрупних разлика (без компликација/са компликацијама) и хиперлипидемије закључили смо да су припадност групи и хиперлипидемија независни ($p = 0.714$; χ^2 - тест), што приказује Табела 32.

4.2.2.3. Шећерна болест и периоперативне компликације

Удруженост шећерне болести и периоперативних кардиолошких компликација приказује Табела 32.

Шећерну болест имало 45(21.2%) оперисаних пацијената.

Периоперативне компликације није имало 43 дијабетичара, што је 95.6% од узорка пацијената са дијабетесом, односно 21.1% у односу на узорак без периоперативних компликација.

Два пацијента која су боловала од дијабетеса су имала периоперативне компликације, што је 4.4% у односу на узорак пацијената са дијабетесом, односно 25% у односу на узорак пацијената са компликацијама.

Од укупног броја оперисаних, од шећерне болест није боловало 167 пацијената(78.8%). Од овог броја пацијената периоперативне компликације није имао 161 пацијент, што је 96.4% од укупног узорка пацијената без шећерне болести, односно 78.9% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

Периоперативне компликације је имало 6 пацијената без дијабетеса, што је 3.6% у односу на укупан број пацијената без дијабетеса, односно 75% у односу на узорак са компликацијама.

После статистичког тестирања наведених података може се закључити да оболелост од шећерне болести и припадност групи (са компликацијама/без компликација) су независни ($p = 0.642$; χ^2 -тест).

Инсулинонезависни тип шећерне болести у групи без компликација је имало 39(19.1%) пацијената, а у групи са компликацијама 1(12.5%) пацијент.

Оболелост од инсулинонезависног облика шећерне болести и припадност групи са компликацијама или групи без компликација су независни ($p = 0.669$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 32.

Инсулинозависни облик шећерне болести у групи без компликација имало је 4(2%) пацијента, а у групи са компликацијама 1(12.5%) пацијент.

Оболелост од инсулинозависног облика шећерне болести и припадност групи са компликацијама или групи без компликација су независни ($p = 1,000$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 32.

4.2.2.4. Гојазност и периоперативне компликације

У нашем истраживању је било 50(23.6%) гојазних пацијента

Периоперативне компликације није имало 48 оперисаних гојазних пацијената, што је 96.0% у односу на све гојазне пацијенте, односно 23.5% у односу на све пацијенте без периоперативних компликација.

Два гојазна пацијента су имала периоперативне компликације што је 4% од узорка гојазних пацијената, односно 25% од узорка пацијената са компликацијама.

У нашем истраживању 162 (76.4%) пацијента нису била гојазна.

Периоперативне компликације није имало 156 нормално ухрањених пацијента, што је 96.3% од укупног броја нормално ухрањених, односно 76.5% од броја пацијената без периоперативних компликација.

Шест нормално ухрањених пацијента је имало периоперативне компликације, што је 3.7% од укупног броја нормално ухрањених пацијената, односно 75.0% од укупног броја пацијената са компликацијама.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су гојазност и припадност групи (са компликацијама/без компликација) независни ($p = 1.000$; χ^2 - тест), што приказује Табела 32.

4.2.2.5. Дуванска зависност и периоперативне компликације

У целокупном испитиваном узорку било је 61 (28.8%) активних дуванских конзумента. Периоперативне компликације из ове групе није имало 59 оперисаних, што је 96.7% од укупног узорка пацијената који су конзумирали дуван, односно 23.5% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Два дуванска зависника имала су периоперативне компликације, што је 3.3% у односу на све дуванске зависнике, односно 25% у односу на све пацијенте у групи са компликацијама.

Ако се посматра узорак непушача, од 151 (71.2%) пацијента периоперативне компликације није имало 145 особа, што је 96% у односу на укупан узорак непушача, односно 71.1% у односу на узорак пацијената без компликација. Периоперативне компликације имало је 6 непушача, што је 4% од укупног узорка непушача, односно 75% од узорка са периоперативним компликацијама.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика може се закључити да су конзумирање дувана и припадност групи (без компликација/са компликацијама) независни ($p = 1.000$; χ^2 -тест), што приказује Табела 32.

4.2.2.6. Породична предиспозиција за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет и периоперативне компликације

Позитивну породичну предиспозицију за кардиоваскуларни морбидитет имало је 79 (37.3%) пацијената. Од овог броја 77 пацијената нису имали периоперативне компликације, што је 97.5% од узорка пацијената са позитивном породичном анамнезом за кардиоваскуларни морбидитет, односно 37.7% од узорка без периоперативних компликација. Два пацијента која су имала позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларни морбидитет су имала периоперативне компликације, а то је 2.5% у односу на целокупни узорак пацијената са позитивном породичном анамнезом за кардиоваскуларни морбидитет, односно 25% у односу на узорак пацијената са компликацијама.

Без позитивне породичне анамнезе за кардиоваскуларни морбидитет је било 133 (62.7%) испитаника. Периоперативне компликације из ове групе није имало 127 пацијената, што је 95.5% од узорка пацијената са овим обележјем, односно 62.2% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Шест пацијената без позитивне породичне анамнезе за кардиоваскуларни морбидитет је имало периоперативне компликације, што је 4.5% у односу на узорак пацијената без анамнезе о кардиоваскуларном морбидитету, односно 75.5% у односу на

узорак пацијената са периоперативним компликацијама. Статистичким тестирањем међугрупних разлика утврдили смо да припадност групи (без компликација/са компликацијама) и позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларни морбидитет су независни ($p = 0.713$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 32.

4.2.3. Периоперативне компликације и кардиоваскуларни морбидитет

Опсервирани смо удруженост кардиоваскуларних болести у анамнези оперисаних пацијената и појаву периоперативних компликација. Под кардиоваскуларним морбидитетом подразумевали смо претходни срчани удар у анамнези, равскуларизацију миокарда, срчану слабост, перманентну атријалну фибрилацију, цереброваскуларне болести (мождани удар или транзиторне исхемијске мождане епизоде у анамнези) и периферне артеријске болести.

Расподела пацијената у односу на поменуте кардиоваскуларне морбидитете дата је у Табели 33.

Табела 33. Кардиоваскуларни морбидитет и периоперативне компликације

Обележје	Сви број (%)	Без компликација број (%)	Компликације број (%)	p
Испитаници	212 (100.0)	204 (96.2)	8 (3.8)	-
Са инфарктом миокарда	13 (6.1)	9 (4.4)	4 (50.0)	0.001
Реваскуларизација	4 (1.9)	3 (1.5)	1 (12.5)	
АКП	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	
ПЦТ	2 (0.9)	2 (1.0)	0 (0.0)	0.144
Обе процедуре	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	
Конгестивна срчана слабост	11 (5.2)	10 (4.9)	1 (12.5)	0.626
Атријална фибрилација	11 (5.2)	10 (4.9)	1 (12.5)	0.626
Цереброваскуларне болести	9 (4.2)	7 (3.4)	2 (25.0)	0.039
Болести периферних артерија	20 (9.4)	18 (8.8)	2 (25.0)	0.266

p- испитаници са компликацијама према испитаницима без компликација, АКП – аортно коронарно премошћавање, ПЦТ – перкутана коронарна ангиопластика

4.2.3.1. Исхемијска болест срца и кардиоваскуларне компликације

Инфаркт миокарда у анамнези је имало 13 (6.1%) пацијената. Периоперативне компликације није имало 9 пацијената што је 69.2% од укупног броја пацијената са инфарктом, односно 4.4% ако се посматра узорак пацијената без периоперативних компликација. Четири пацијента са инфарктом миокарда су

имала периперативне компликације, што је 30.8% од укупног броја пацијената са инфарктом миокарда, односно 50% од броја пацијената са периперативним компликацијама.

Без инфаркта миокарда у анамнези је било 199 (93.9%) пацијената. Периперативне компликације није имало 195 пацијената, што је 98% од узорка пацијената без инфаркта миокарда, односно 95.6% од узорка пацијената без периперативних компликација. Четири пацијента без анамнезе о инфаркту миокарда су имала периперативне компликације, што је 2% од укупног броја пацијената без инфаркта миокарда у анамнези, односно 50% у односу на пацијенте са компликацијама.

Најкраће, у оба испитивана узорка (пацијенти са претходним инфарктом миокарда/пацијенти без претходног инфаркта миокарда) компликације је имао једнак број пацијената (по 4 пацијента), али је у узорку са претходним инфарктом миокарда периперативне компликације имало 30.8% пацијената, а у узорку испитаника без претходног инфаркта 2% пацијената.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су претходни инфаркт миокарда и периперативне компликације зависни ($p = 0.001$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 33.

Ревскуларизацију срца у анамнези имало је 4 (1.9%) пацијента. Периперативне компликације није имало 3 пацијента, што је 75% од укупног броја реваскуларизованих пацијената, односно 1.5% од узорка пацијената без периперативних компликација. Један пацијент са реваскуларизацијом миокарда у анамнези је имао периперативне компликације, што је 25% од укупног броја пацијената срчаном реваскуларизацијом, односно 12.5% од броја пацијената са периперативним компликацијама.

Пацијент који је реваскуларизован, а постоперативно је доживео кардиоваскуларну компликацију имао је оба типа реваскуларизације (аорто-коронарно премошћавање и перкутана коронарна ангиопластика са имплантацијом стента). Два (1%) пацијента који су реваскуларизовани перкутаном коронарном ангиопластиком са имплантацијом стента и 1(0.5%) пацијент који је реваскуларизован аортокоронарним премошћавањем нису имали срчане компликације током и после операције.

Без васкуларизације миокарда у анамнези је било 208(98.1%) пацијената. Периперативне компликације није имао 201 пацијент, што је 96.6% од узорка пацијената без васкуларизације миокарда, односно 98.5% од узорка пацијената без периперативних компликација. Седам пацијента без анамнезе о срчаној реваскуларизацији је имало периперативне компликације, што је 3.4% од укупног броја пацијената без васкуларизације миокарда у анамнези, односно 87.5% од узорка пацијената са компликацијама. Дакле, у узорку пацијената са

анамнезом о срчаној васкуларизацији компликације је имао 1(25%) пацијент, а у узорку пацијената без претходне реваскуларизације 7(3.4%) испитаника.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су претходна реваскуларизација срца и периоперативне компликације независни ($p = 0.144$; χ^2 -тест), што је приказано у Табели 33.

4.2.3.2. Конгестивна срчана слабост и периоперативне компликације

Присутне знаке конгестивне срчане слабости имало је 11 (5.2%) пацијента. Периоперативне компликације није имало 10 пацијента, што је 90.9% од укупног броја пацијената са присутним знацима конгестивне срчане слабости, односно 4.9% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Један пацијент са присутним знацима конгестивне срчане слабости је имао периоперативне компликације, што је 9.1% од укупног броја пацијената са срчном слабошћу, односно 12.5% од узорка пацијената са периоперативним компликацијама.

Преоперативно без знакова конгестивне срчане слабости је био је 201 (94.8%) пацијент. Периоперативне компликације нису имала 194 пацијента, што је 96.5% од узорка пацијената без знакова конгестивне слабости срца, односно 95.1% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Седам пацијента без знакова конгестивне срчане слабости су имала периоперативне компликације, што је 3.5% од укупног броја пацијената без знакова конгестивне срчане слабости, односно 87.5% од узорка пацијената са компликацијама.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су присутни преоперативни знаци конгестивне срчане слабости и периоперативне компликације независни ($p = 0.626$; χ^2 -тест), што је приказано у Табели 33.

4.2.3.3. Перманентна атријална фибрилација и периоперативне компликације

Од 11 (5.2%) пацијената са преоперативном перманентном атријалном фибрилацијом, 10 пацијента није имало периоперативне компликације, што је 90.9% од укупног броја пацијената са атријалном фибрилацијом, односно 4.9% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

Један пацијент са перманентном атријалном фибрилацијом је имао периоперативну компликацију, што је 9.1% од укупног броја пацијената са перманентном атријалном фибрилацијом, односно 12.5% од узорка пацијената са периоперативним компликацијама.

Без перманентне атријалне фибрилације је био је 201 (94.8%) пацијенат. Периоперативне компликације нису имала 194 пацијента, што је 96.5% од узорка пацијената без атријалне фибрилације, односно 95.1% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Седам пацијента без атријалне фибрилације су имала периоперативне компликације, што је 3.5% од укупног броја пацијената без атријалне фибрилације, односно 87.5% од узорка пацијената са компликацијама.

Преоперативна перманентна атријална фибрилација пацијената и припадност групи (без компликација/са компликацијама) су независни ($p = 0.626$; χ^2 - тест), што приказује Табела 33.

4.2.3.4. Цереброваскуларне болести и периоперативне компликације

Од 9(4.2%) пацијената са цереброваскуларном болешћу у анамнези 7 пацијената није имало периоперативне компликације, што је 77.8% од укупног броја пацијената са цереброваскуларном болешћу, односно 3.4% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Два пацијента са цереброваскуларном болешћу је имао периоперативне компликације, што је 22.2% од укупног броја пацијената са цереброваскуларном болешћу, односно 25% од узорка пацијената са периоперативним компликацијама.

Без цереброваскуларне болести је било 203 (95.7%) пацијената. Периоперативне компликације нису имала 197 пацијента, што је 97% од узорка пацијената без цереброваскуларне болести, односно 96.6% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Шест пацијената без цереброваскуларне болести су имала периоперативне компликације, што је 3% од укупног броја пацијената без цереброваскуларне болести, односно 75% од узорка пацијената са компликацијама.

Упркос опсервацији да су пацијенти са цереброваскуларним инсултом у анамнези имали учесталије периоперативне компликације у односу на пацијенте који нису имали цереброваскуларни инсулт (22.2% vs. 3.0%) статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су цереброваскуларна болест у анамнези оперисаних пацијената и припадност групи (без периоперативних компликација/са периоперативним компликацијама) статистички независни ($p = 0.039$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 33.

4.2.3.5. Периферне артеријске болести и периоперативне компликације

Од 20 (9.4%) пацијената са болестима периферних артерија у анамнези 18 пацијената није имало периоперативне компликације, што је 90% од укупног броја

пацијената са периферним артеријским болестима, односно 8.8% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Два пацијента са болестима периферних артерија су имала периоперативне компликације, што је 10% од укупног броја пацијената са болестима периферних артерија, односно 25% од узорка пацијената са периоперативним компликацијама.

Без болести периферних артерија је било 192 (90.6%) пацијената. Периоперативне компликације нису имала 186 пацијента, што је 96.9% од узорка пацијената без болести периферних артерија, односно 91.2% од узорка пацијената без периоперативних компликација. Шест пацијената без периферних артеријских болести је имало периоперативне компликације, што је 3.1% од укупног броја пацијената без периферних артеријских болести, односно 75% од узорка пацијената са компликацијама.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су периферне артеријске болести у анамнези оперисаних пацијената и припадност групи (без периоперативних компликација/са периоперативним компликацијама) статистички независни ($p = 0,266$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 33.

4.2.4. Периоперативне компликације и некардиоваскуларни морбидитет

У Табели 34. приказана је заступљеност бубрежне и хепатичне инсуфицијенције, хроничне опструктивне болести плућа, малигних, метаболичких, реуматских и мишићно–скелетних болести у групи пацијената који нису имали и групи пацијената који су имали постоперативне кардиоваскуларне компликације.

Табела 34. Периоперативне компликације и некардиоваскуларни морбидитет

Коморбидитети	Сви оперисани број (%)	Без компликација број (%)	Са компликацијама број (%)	р вредност
Бубрежна слабост	4 (1.9)	3 (1.5)	1 (12.5)	0.144
Хепатична слабост	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000
ХОБП*	19 (9.0)	17 (8.5)	2 (25.0)	0.154
Реуматске и МС† болести	4 (1.9)	4 (2.0)	0 (0.0)	1.000
Малигне болести	59 (27.8)	56 (27.5)	3 (37.5)	0.688

*Хронична опструктивна болест плућа, †Мишићно-скелетне

Од 4(1.9%) пацијента са бубрежном слабошћу у анамнези 3 пацијената нису имала периоперативне компликације, што је 75% од укупног броја пацијената са бубрежном слабошћу, односно 1.5% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

Један пацијент са бубрежном слабошћу је имао периоперативне компликације, што је 25% од укупног броја пацијената са бубрежном слабошћу, односно 12.5% од узорка пацијената са периоперативним компликацијама.

Без бубрежне слабости је било 208(98.1%) пацијената. Периоперативне компликације није имао 201пацијент, што је 96.6% од узорка пацијената без бубрежне слабости, односно 98.5% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

Седам пацијената без бубрежне слабости је имало периоперативне компликације, што је 3.4% од укупног броја пацијената без бубрежне слабости, односно 87.5% од узорка пацијената са компликацијама.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су бубрежна слабост у анамнези оперисаних пацијената и припадност групи (без периоперативних компликација / са периоперативним компликацијама) статистички независне ($p = 0.144$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 34.

Хепатичну инсуфицијенцију имао је 1(0.5%) оперисани пацијент и његов постоперативни ток је протекао без појаве кардиолошких компликација.

Од 19 (9%) пацијента са хроничном опструктивном болешћу плућа у анамнези 17 пацијената нису имала периоперативне компликације, што је 89.5% од укупног броја пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа, односно 8.3% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

Два пацијента са хроничном опструктивном болешћу плућа су имала периоперативне компликације, што је 10.5% од укупног броја пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа, односно 25% од узорка пацијената са периоперативним компликацијама.

Без хроничне опструктивне болести плућа су била 193 (91%) пацијента.

Периоперативне компликације није имало 187 пацијената, што је 96.9% од узорка пацијената без хроничне опструктивне болести плућа, односно 91.7% од узорка пацијената без периоперативних компликација.

Шест пацијената без хроничне опструктивне болести плућа је имало периоперативне компликације, што је 3.1% од укупног броја пацијената без хроничне опструктивне болести плућа, односно 75% од узорка пацијената са компликацијама.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су хронична опструктивна болест плућа у анамнези оперисаних пацијената и припадност групи

(без периперативних компликација/са периперативним компликацијама) статистички независне ($p = 0.154$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 34.

Четири (2%) пацијената су боловала од реуматских и мишићно - склелетних болести и нико од њих није имао постоперативне кардиолошке компликације.

Од 59 (27.8%) пацијента са малигним болестима у анамнези 56 пацијената нису имала периперативне компликације, што је 94.9% од укупног броја пацијената са малигним болестима, односно 27.5% од узорка пацијената без периперативних компликација.

Три пацијента са малигним болестима су имала периперативне компликације, што је 5.1% од укупног броја пацијената са малигним болестима, односно 37.5% од узорка пацијената са периперативним компликацијама.

Без малигнитета у анамнези је било 153 (72.2%) пацијената.

Периперативне компликације није имало 148 пацијената, што је 96.7% од узорка пацијената без малигних болести, односно 72.5% од узорка пацијената без периперативних компликација, а 5 пацијената имало периперативне компликације, што је 3.3% од укупног броја пацијената без малигних болести, односно 62.5% од узорка пацијената са компликацијама.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су малигне болести у анамнези оперисаних пацијената и припадност групи (без периперативних компликација/са периперативним компликацијама) статистички независне ($p = 0.668$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 34.

4.2.5. Периперативне компликације и функционалне класификације

У Табели 35. приказане су функционалне класификације које су коришћене у овом истраживању (Њујоршка кардиоваскуларних болесника – NYHA, Функционална класификација ангинозних тегоба Канадског удружења кардиолога – CCS и Duke Activity Status Index – DASI), и расподела пацијената у класе, или групе одговарајуће класификације у односу на присуство, односно одсуство кардиолошких компликација.

Табела 35. Функционалне класификације и кардиолошке компликације

ОБЕЛЕЖЈЕ	ИСПИТАНИЦИ БРОЈ (%) 212 (100)	БЕЗ КОМПЛИКАЦИЈА БРОЈ (%) 204 (96.2)	СА КОМПЛИКАЦИЈАМА БРОЈ (%) 8 (3.8)	P*
NYHA** Класа I	153 (72.2)	150 (98.0)† (73.5)‡	3 (2.0)† (37.5)‡	0.040
NYHA Класа II и III	59 (27.8)	54 (91.5)† (26.5)‡	5 (8.5)† (62.5)‡	
CCS¶ Класа I	159 (75.0)	155 (97.5)† (91.5)‡	4 (2.5)† (50.0)‡	0.110
CCS Класа II и III	53 (25.0)	49 (92.4)† (24.0)‡	4 (7.5)† (50.0)‡	
Duke ASI[?] (MET^g ≥ 4)	169 (79.7)	166 (98.2)† (81.4)‡	3 (1.8)† (37.5)‡	0.010
Duke ASI (MET < 4)	43 (20.3)	38 (88.4)† (18.6)‡	5 (11.6)† (62.5)‡	

* вредност, **Њујоршка класификација кардиоваскуларних болесника; † у односу на читаву класу; ‡ у оквиру групе са компликацијама; ¶ Функционална класификација ангинозних тегоба канадског удружења кардиолога; ? Модификован Duke Activity Status Index g Метаболички еквивалент

4.2.5.1. NYHA класе и периоперативне компликације

Да би смо испитали да ли је припадност пацијената различитим класама NYHA класификације у вези са појавом кардиоваскуларних периоперативних компликација, модификовали смо класе NYHA класификације за потребе овог истраживања. Наша модификација NYHA класификације се састојала у томе што смо пацијенте у испитиваном узорку сврстали у две функционалне групе. То је учињено, јер ни један учесник истраживања није припадао класи IV NYHA класификације.

У првој групи нашли су се пацијенти који су припадали оригиналној NYHA I класи, а класу II и III смо посматрали као јединствену.

Прву групу пацијената, која је била функционална NYHA класа I, сачињавала су 153 (72.2%) пацијента. Припадници ове класе по дефиницији могу имати кардиоваскуларни морбидитет, али немају умећење функционалне способности.

Удружене класе II и III NYHA класификације представљале су другу групу пацијената и она је имала 59 (27.8%) пацијената. Припадници ове групе су имали

лако или умерено ограничену функционалну способност према NYHA класификацији кардиоваскуларних болесника.

У класи I од 153 (72.2%) пацијента постоперативне компликације није имало 150 пацијената, што је 98% од свих пацијената у NYHA класи I, односно 73.5% од броја пацијената у узорку без компликација. Три пацијента из NYHA класе I су имала периоперативне компликације, што је 2% у односу на све пацијенте NYHA класе I, односно 37.5% од броја пацијената у узорку са компликацијама.

У удруженим NYHA класама II и III од 59 (27.8%) пацијената постоперативне компликације није имало 54 пацијената, што је 91.5% од свих пацијената у NYHA класи II и III, односно 26.5% од броја пацијената у узорку без компликација. Пет пацијената из NYHA класе II и III су имала периоперативне компликације, што је 8.5% у односу на све пацијенте NYHA класе II и III, односно 62.5% од броја пацијената у узорку са компликацијама.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика модификованих класа NYHA класификације кардиоваскуларних болесника и постоперативних компликација може се закључити да су припадност пацијената вишим класама NYHA класификације и појава периоперативних компликација зависни ($p = 0.040$, χ^2 тест), што је приказано у Табели 35.

4.2.5.2. CCS класе ангинозних тегоба и периоперативне компликације

Да би смо испитали да ли су припадност пацијената различитим класама Функционалне класификације ангинозних тегоба Канадског удружења кардиолога и срчане компликације зависни, модификовали смо класе CCS класификације за потребе овог истраживања. То је учињено, јер ни један пацијент који је учествовао у истраживању није припадао класи IV CCS класификације. Пацијенти који припадају овој класи имају симптоматологију најтежег облика коронарне артеријске болести и подвргавају се некардиохирурским операцијама само у случају непосредне животне угрожености (хитна хируршка процедура), што није било предмет овог истраживања.

У складу са наведеним, пацијенте смо сврстали у две функционалне групе. У првој групи нашли су се пацијенти који су припадали оригиналној класи I, а класу II и III смо посматрали као јединствену.

У првој групи пацијената (класа I CCS) је било 159 (75%) болесника. Припадници ове класе по дефиницији могу имати коронарну болест срца, али немају ангинозне тегобе при уобичајеним физичким активностима.

Удружене класе II и III представљале су другу групу пацијената и она је имала 53 (25%) болесника. Припадници ове групе су имали ангинозне тегобе при уобичајеним и умерено редукованим физичким активностима.

У класи I од 159 (75%) пацијената постоперативне компликације није имало 155 пацијената (97.5%) односно 91.5% од броја пацијената у узорку без компликација. Четири пацијента из CCS класе I су имала периоперативне компликације, што је 2.5% у односу на све пацијенте CCS класе I, односно 50% од броја пацијената у узорку са компликацијама.

У удруженим CCS класама II и III од 53 (25%) пацијената постоперативне компликације није имало 49 пацијената, што је 92.4% од свих пацијената у CCS класи II и III, односно 24% од броја пацијената у узорку без компликација. Четири пацијената из CCS класе II и III су имала периоперативне компликације, што је 7.5% у односу на све пацијенте CCS класе II и III, односно 50% од броја пацијената у узорку са компликацијама.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика модификованих класа CCS класификације кардиоваскуларних болесника и постоперативних компликација може се закључити да су припадност пацијената различитим класама CCS класификације и појава периоперативних компликација независни ($p = 0.110$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 35.

4.2.5.3. Duke Activity Status Index и периоперативне компликације

За процену општег функционалног стања пацијената користили смо Duke Activity Status Index, који је модификован за потребе нашег истраживања.

Модификована верзија функционално стање посматра као дихотомо обележје - или добро или лоше.

Функционално лоше стање подразумева метаболички еквивалент (MET) мањи од 4 и имало га је 43 (20.3%) пацијента.

Добро функционално опште стање је могућност остваривања MET 4 и већег и имало га је 169 (79.7%) пацијената. MET 4 и већи одговара већини уобичајених дневних активности.

У групи са функционално добрим стањем периоперативне компликације постоперативне није имало 166 пацијената, што је 98.2% од свих пацијената са MET једнаким или већим од 4, односно 81.4% од броја пацијената у узорку без компликација. Три пацијента из ове групе су имала периоперативне компликације, што је 1.8% у односу на све пацијенте са MET једнаким или већим од 4 (функционално добро стање према Duke Activity Status Index-у), односно 37.5% од броја пацијената у узорку са компликацијама.

У групи са функционално лошим стањем према Duke Activity Status Index-у од 43 (20.3%) пацијента постоперативне компликације није имало 38 пацијената, што је 88.4% од свих пацијената у групи, односно 18.6% од броја пацијената у узорку без компликација. Пет пацијената из групе са функционално лошим стањем су имала периоперативне компликације, што је 11.6% у односу на све пацијенте са MET-ом мањим од 4, односно 62.5% од броја пацијената у узорку са компликацијама.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика пацијената са добрим и лошим функционалним стањем у односу на припадност групи (са компликацијама / без компликација) нашли смо да су припадност пацијената групи са MET-ом мањим од 4 и периоперативне компликације зависни ($p = 0.010$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 35.

4.2.6. Периоперативне компликације и преоперативни електрокардиограм, артеријски крвни притисак и срчана фреквенција

Од 212 учесника студије патолошки ЕКГ је имало 72(34%) пацијената, а 140 (66%) је имало нормалан електрокардиографски налаз. У групи пацијената без компликација 64(31.4%) је имало патолошке електрокардиограме, а у групи пацијената са компликацијама сви пацијенти су имали патолошке електрокардиограме, што је приказано у Табели 36.

Табела 36. Преоперативни електрокардиограм и периоперативне компликације

Електрокардиограм	Сви број (%)	Без компликација број (%)	Са компликацијама број (%)
	212 (100.0)	204 (96.2)	8 (3.8)
Нормалан налаз	140 (66.0)	140 (68.6)	0 (0.0)
Измењен налаз	72 (34.0)	64 (31.4)	8 (100.0)

У обе посматране групе најфреквентнија електрокардиографска промена била је везане за алтерацију СТ спојнице: 46 (22.5%) пацијената у групи без компликација и 6 (75%) у групи са компликацијама. Све електрокардиографске промене осим блока десне гране биле су фреквентније у групи са компликацијама у односу на групу без компликација, али статистичка значајност у односу на припадност групи (са компликацијама, без компликација) у односу на посматрана електрокардиографска обележја постојала је само за промене СТ спојнице ($p = 0.0005$; Фишеров тест апсолутне вероватноће) и присутност патолошког Q зубца у

электрокардиограму ($p = 0.0005$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), што је приказано у Табели 36.

Табела 36. Патолошке електрокардиографске карактеристике и периперативне компликације

Обележје	Сви	Без	Са	p*
	број (%) 212 (100.0)	компликација број (%) 204 (96.2)	компликацијама број (%) 8 (3.8)	
СВЕС**	8 (3.8)	7 (3.4)	1 (12.5)	0.0310
ВЕС†	7 (3.3)	5 (2.5)	2 (25.0)	0.0240
АФ‡	12 (5.7)	11 (5.5)	1 (12.5)	0.6260
БЛГХС ^Ј	13 (6.1)	12 (5.9)	1 (12.5)	0.6430
БДГХС ^Ј	15 (7.1)	15 (7.3)	0 (0.0)	1.0000
АВВ [?]	4 (1.9)	3 (1.5)	1 (12.5)	0.1440
Q зубац	18 (8.5)	13 (6.4)	5 (62.5)	0.0005
СТ сегмент	52 (24.5)	46 (22.5)	6 (75.0)	0.0005
T талас	26 (12.3)	24 (11.8)	2 (25.5)	0.2555

*између групе са компликацијама и групе без компликација; **суправентрикулске екстрасистоле; †вентрикулске екстрасистоле; ‡атријална фибрилација; Ј блок леве гране Хисовог снопа; Ј блок десне гране Хисовог снопа; ? атриовентрикулски блокови (блок I степена, блок II степена Mobitz I).

Просечна вредност срчане фреквенције у групи са компликацијама била је 78.6 ± 12.5 удара у минути, а у групи без компликација 71.8 ± 13.1 удара у минути. Разлика средњих вредности срчане фреквенције код пацијената са периперативним компликацијама и пацијената без периперативних компликација није статистички значајна ($p = 0.149$; Т-тест), што је приказано у Табели 37.

Табела 37. Преоперативне вредности артеријског крвног притиска и срчане фреквенције и периперативне компликације

Обележје	Сви	Без	Са	p
		компликација	компликацијама	
Испитаници, број(%)	212 (100.0)	204 (96.2)	8 (3.8)	
Систолни притисак АС±СД† (mmHg)	147.5±22.9	148.1±22.8	133.8±21.8	0.083
Дијастолни притисак АС±СД (mmHg)	77.2±13.5	77.1±13.4	80.0±16.6	0.549
Срчана фреквенција АС±СД (min. ⁻¹)	72.0±13.1	71.8±13.3	78.6±12.5	0.149

†Аритметичка средина±стандардна девијација

4.2.7. Периоперативне компликације и преоперативни ехокардиографски налаз

Потпуно уредан ехокардиографски налаз је имало 88(41.5%) пацијента, а измењен ехокардиограм у односу на било који опсервиран параметар (одступање од уредног налаза) је имало 124(58.5%) пацијента, што је приказано у Табели 38.

Табела 38. Преоперативни ехокардиограм и периоперативне компликације

Ехокардиограм	Сви Број (%) 212 (100.0)	Без компликација Број (%) 204 (96.2)	Са компликацијама Број (%) 8 (3.8)	р
Нормалан	88 (41.5)	84 (95.5) (41.2)	4 (4.5) (50.0)	0.866
Патолошки	124 (58.5)	120 (96.8) (58.8)	4 (3.2) (50.0)	

У групи од 88 пацијената са уредним ехокардиографским налазом периоперативне компликације није имало 84 пацијента што је 95.5% од укупног броја пацијента са уредним ехокардиографским налазом, односно 41.2% у односу на све пацијенте без периоперативних компликација. У овој групи компликације су имала 4 пацијента што је 4.5% од укупног броја пацијента са уредним налазом, односно 50% у односу на све пацијенте са компликацијама.

У групи пацијената који су имали ехокардиограм који одступа од нормалног налаза, периоперативне компликације није имало 120 пацијената, што је 96.8% од укупног броја пацијента са измењеним ехокардиограмом, односно 58.8% у односу на све пацијенте без периоперативних компликација. Преостала 4 пацијента са ехокардиограмима који су одступали од нормалног налаза су имали периоперативне компликације, што је 3.2% у односу на све пацијенте са патолошким преоперативним ехокардиограмом, односно 50% у односу на укупан број пацијента са компликацијама.

Припадност групи (са компликацијама/без компликација) и преоперативни ехокардиограм (нормалан/патолошки) су независни ($p = 0.866$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), што је приказано у Табели 38.

Даљи предмет наше анализе био је везан за пацијенте са патолошким ехокардиограмом и утврђивање ехокардиографских параметара по којима су се

пацијенти који су имали периперативне компликације разликовали од пацијената без периперативних компликација, али због малог узорка пацијената са компликацијама није се могло спровести валидно статистичко тестирање.

Пацијенти са ехокардиограмом који је одступао од нормалног, а који нису имали периперативне компликације у односу на пацијенте који су их имали карактерисали су се: мањом средњом вредношћу дијаметра леве коморе на крају систоле и дијастоле, мањим бројем сегментних испада контрактилности леве коморе, мањом средњом вредношћу димензије излазног корита десне коморе, мањом средњом вредношћу антеро-постериорног дијаметра леве преткоморе, мањом средњом вредношћу дијаметра асцендентне аорте, већом средњом вредношћу ејекционе фракције и фракције скраћења леве коморе, што је приказано у Табели 39.

Табела 39. Патолошки ехокардиограм и периперативне компликације

Параметар	Без компликација	Компликације
Дијаметар аорте, АС±СД [†] (cm)	3.4±0.4	3.6±0.5
Сепарација аортних велума, АС±СД (cm)	2.0±0.2	2.2±0.4
ЕДДЛК [‡] , АС±СД (cm)	5.2±0.6	6.3±0.9
ЕСДЛК ^ℓ , АС±СД (cm)	3.2±0.7	4.5±0.7
Ејекциона фракција леве коморе, АС±СД (%)	67.9±12.4	58.7±3.5
Фракција скраћења леве коморе, АС±СД (%)	38.7±9.3	30.2±4.9
Излазно корито десне коморе, АС±СД (cm)	2.8±0.5	3.4±0.4
АПФ дијаметар леве преткоморе, АС±СД (cm)	3.7±0.6	4.6±0.6
Дијастолна дисфункција леве коморе, број(%)	75 (62.5)	3 (75.0)
Сегментна хипокинезија леве коморе [^] , број(%)	1 (0.8)	3 (75.0)
Максимална брзина аортног протока, АС±СД (m/s)	1.5±0.3	1.5±0.2
Максимална брзина протока кроз ПА ^з , АС±СД (m/s)	0.9±0.4	1.1±0.3
Митрална валвула		
Е талас, АС±СД (m/s)	0.7±0.3	0.7±0.1
А талас, АС±СД (m/s)	1.1±0.8	1.3±0.9
Трикуспидна валвула		
Е талас, АС±СД (m/s)	0.6±0.1	0.6±0.1
А талас, АС±СД (m/s)	0.7±0.1	0.7±0.1

[†] Аритметичка средина±стандардна девијација; [‡] Димензија леве коморе на крају дијастоле; ^ℓ Димензија леве коморе на крају систоле; [^] Антеропостериорни; ^з Плућна артерија

Средње максималне брзине протока кроз аортно и пулмонално ушће нису одступале од референтних вредности за обе опсервиране групе (без компликација/са компликацијама). На основу профила дијастолног протока кроз митрално и трикуспидно ушће може се закључити да су пацијенти обе групе имали успорену релаксацију комора и да је она била израженија у групи пацијената са компликацијама у односу на групу пацијената без компликација. Успорена коморска релаксација у целокупном узорку је била очекивана, јер се радило о пацијентима који су имали 55 и више година живота, а конкретно, успореној релаксацији леве коморе допринела је и артеријска хипертензија, која је била најфреквентнији кардиоваскуларни морбидитет.

4.2.8. Преоперативне вредности NT–про БНП-а у предикцији кардиоваскуларних компликација

У испитиваној популацији просечна вредност Н–темниналног про можданог натриуретског пептида изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 118.0 (67.0–264.0) pg/ml.

У групи без компликација просечна вредност Н–темниналног про можданог натриуретског пептида изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 115.1 (66.7- 255.4) pg/ml, а у групи са компликацијама 222.4 (181.1- 644.1) pg/ml.

Разлика средњих вредности Н–темниналног про можданог натриуретског пептида између пацијената са компликацијама и пацијената без компликација је статистички значајна ($p = 0.42$ Mann-Whitney U Wilcoxon test), што се може уочити у Табели 40.

Табела 40. Преоперативне вредности NT-проБНП-а и периперативне компликације

NT–проБНП (pg/ml)	Сви испитаници	Без компликација	Са компликацијама	p
	212 (100.0%)	204 (96.2%)	8 (3.8%)	
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	118.0 (67.0-264.0)	115.1 (66.7-255.4)	222.4 (181.1-644.1)	0.042

Да би се испитало да ли је Н–терминални промождани натриуретски пептид добар маркер за предвиђање кардиолошких компликација израчунавана је површина испод криве AUROC (Area Under Receive Operating Characteristic Curve) и тестирано да ли се она статистички значајно разликује од 0.5. За оптимални ниво одлучивања, граничну вредност (cut-off), узима се она вредност Н– терминалног проможданог натриуретског пептида за коју је производ сензитивности и специфичности максималан. Резултати AUROC анализе за Н – терминални промождани натриуретски пептид у предикцији периоперативних компликација приказује Табела 41.

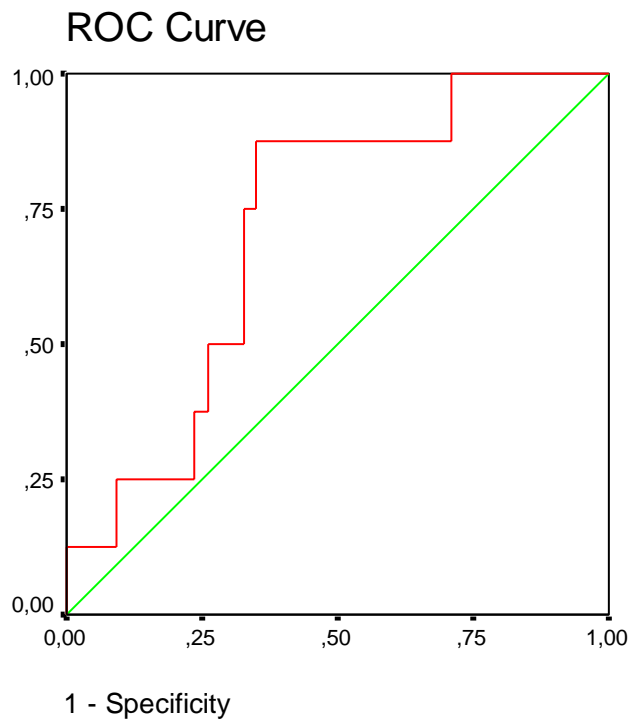
Табела 41. Резултати AUROC(Area Under Receive Operating Characreristic Curve) анализе за Н – терминални промождани натриуретски пептид у предикцији срчаних компликација

Површина испод AUROC криве	0.712
Сензитивност	87.5%
Специфичност	62.5%
Оптимална тачка пресека	176.5 pg/ml

* Area Under Receive Operating Characreristic Curve

У испитиваној популацији преоперативни серумски нивои Н–терминалног проможданог натриуретског пептида могу да буду маркер за појаву периоперативних кардиолошких компликација. У нашој серији случајева гранична вредност (cut-off) је 176.5 pg/ml са сензитивношћу 87.5 %, и специфичношћу 65.2%.

Графички приказ AUROC анализе за Н – терминални промождани натриуретски пептид показује Графикон 1.



Графикон 1. Графички приказ AUROC анализе преоперативних серумских вредности Н – терминалног промoжданог натриуретског пептида у предикцији периоперативних непожељних кардиолошких догађаја

4.2.9. Преоперативне вредности високо сензитивног тропонина Т у предикцији кардиоваскуларних компликација

У испитиваној популацији просечна вредност високо сензитивног тропонина Т изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 3.3 (3.3 – 8.6) ng/L. У групи без компликација просечна вредност високосензитивног тропонина Т изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 3.(3.0-7.9) ng/L, а у групи са компликацијама 11.7 (8.5-35.0) ng/L. Разлика средњих вредности високо сензитивног тропонина Т између пацијената са компликацијама и пацијената без компликација је статистички значајна ($p = 0.004$ Mann-Whitney U Wilcoxon тест), што се може уочити у Табели 42.

Табела 42. Преоперативне вредности високо сензитивног тропонина Т и периоперативне кардиоваскуларне компликације

Вс – ТнТ * (ng/L)	Сви 212 (100.0%)	Без компликација 204 (96.2%)	Са компликацијама 8 (3.8%)	р
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	3.3 (3.3-8.6)	3.2 (3.0-7.9)	11.7 (8.5-35.0)	0.004

* Тропонин Т одређен високосензитивним тестом.

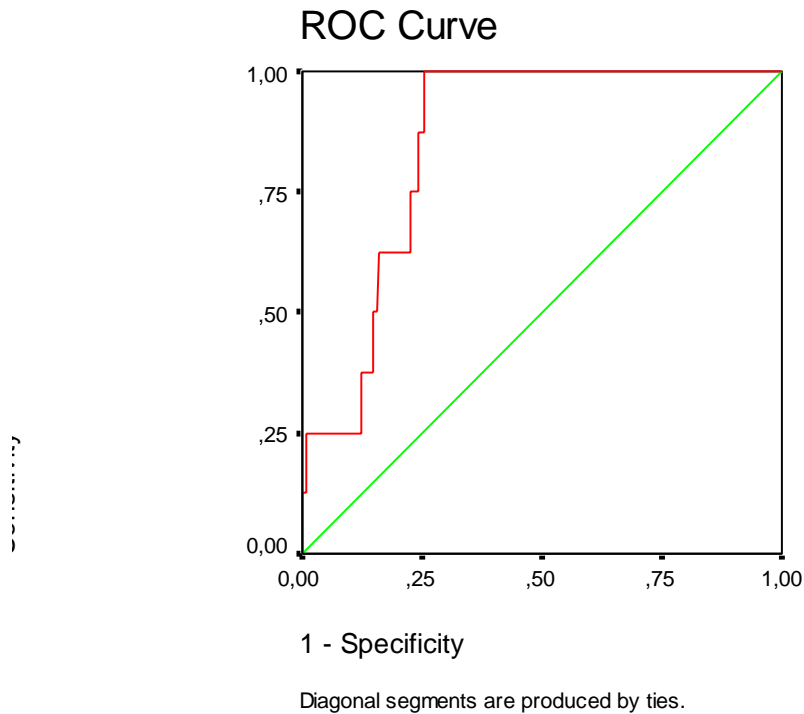
Да би се испитало да ли је високо сензитивни тропонин Т добар маркер за предвиђање кардиолошких компликација израчунавана је површина испод криве AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) и испитивано да ли се она статистички значајно разликује од 0.5. За оптимални ниво одлучивања, граничну вредност (cut-off), узима се она вредност високо сензитивног тропонина Т за коју је производ сензитивности и специфичности максималан. Резултате AUROC анализе за високо сензитивни тропонин Т у предикцији срчаних компликација приказује Табела 43, а графички приказ AUROC анализе за високо сензитивни тропонин Т показује Графикон 2.

Табела 43. Резултати AUROC анализе за високо сензитивни тропонин Т у предикцији периоперативних компликација

Површина испод AUROC криве	0.855
Сензитивност	87.5%
Специфичност	76.0%
Оптимална тачка пресека	8.2 ng/L

* Area Under Receive Operating Characreristic Curve

У испитиваној популацији преоперативни нивои високо сензитивног тропонина Т могу да буду маркер за појаву периоперативних кардиоваскуларних компликација. У нашој серији случајева гранична вредност (cut-off) је 8.2 ng/L са сензитивношћу 87.5 %, и специфичношћу 76.0 %.



Графикон 2. Графички приказ AUROC анализе преоперативних вредности високо сензитивног тропонина Т у предикцији периоперативних непожељних кардиолошких догађаја

4.2.10. Периоперативне кардиоваскуларне компликације и преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара

У испитиваној популацији просечна вредност креатинина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 79.6 (71.6 – 97.2) $\mu\text{mol/L}$. У групи без компликација просечна вредност креатинина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 79.7 (70.8 – 97.3) $\mu\text{mol/L}$, а у групи са компликацијама 79.7 (61.9 – 141.6) $\mu\text{mol/L}$. Припадност групи (са компликацијама, без компликација) и креатинија су независни ($p = 0.144$; Mann-Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 44.

У испитиваној популацији просечна вредност хемоглобина у периферној венској крви изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 132 (122 – 141) g/ L. У групи без компликација просечна вредност хемоглобина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 132.0 (122.0 – 141.0)

g/ L , а у групи са компликацијама 130.0 (120.7 – 148.5) g/ L . Припадност групи (са компликацијама, без компликација) и концентрација хемоглобина у периферној венској крви су независни ($p = 0.722$; Mann-Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 44.

Табела 44. Преоперативне вредности креатинина, хемоглобина, леукоцита и тромбоцита и периоперативне компликације

Параметар	Сви 212 (100.0%)	Без компликација 204 (96.2%)	Са компликацијама 8 (3.8%)	р
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)				
Медијана(25-ти и 75-ти перцентил)	79.6 (71.6-97.2)	79.7 (70.8-97.3)	79.7 (61.9-141.6)	0.906
Хемоглобин (g/L)				
Медијана(25-ти и 75-ти перцентил)	132.0 (122.0-141.0)	132.0 (122.0-141.0)	130.0 (120.7-148.5)	0.722
Леукоцити (бр.х 10^9 /L)				
Медијана(25-ти и 75-ти перцентил)	6.7 (5.5-8.1)	6.7 (5.5-8.1)	7.3 (6.7 – 9.2)	0.178
Тромбоцити (бр.х 10^9 /L)				
Медијана(25-ти и 75-ти перцентил)	245.0 (207.0-300.5)	244.5 (207.0-295.2)	278.5 (205.0-349.5)	0.364

У испитиваној популацији просечан број леукоцита у периферној венској крви изражен као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износио је $6.7 \times 10^9 / \text{L}$ (5.5 – 8.1) $\times 10^9 / \text{L}$. У групи без компликација просечан број леукоцита у периферној венској крви изражен као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износио је $6.7 \times 10^9 / \text{L}$ (5.5 – 8.1) $\times 10^9 / \text{L}$, а у групи са компликацијама $7.3 \times 10^9 / \text{L}$ (6.7 – 9.2) $\times 10^9 / \text{L}$. Припадност групи (са компликацијама, без компликација) и просечан број леукоцита у периферној венској крви су независни ($p = 0.178$; Mann-Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 44.

У испитиваној популацији просечан број тромбоцита у периферној венској крви изражен као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износио је $245.0 \times 10^9 / \text{L}$ (207.0 – 300.5) $\times 10^9 / \text{L}$. У групи без компликација просечан број тромбоцита у периферној венској крви изражен као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износио је $244.5 \times 10^9 / \text{L}$ (207.0 – 295.2) $\times 10^9 / \text{L}$, а у групи са компликацијама $278.5 \times 10^9 / \text{L}$ (205.0 – 349.5) $\times 10^9 / \text{L}$. Припадност групи (са компликацијама, без компликација) и просечан број тромбоцита у периферној венској крви су независни ($p = 0.364$; Mann-Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 44.

4.2.11. Периоперативне кардиоваскуларне компликације и кардиолошка медикаментна терапија

Учесници истраживања су преоперативно узимали различиту медикаментну терапију за лечење кардиоваскуларних болести. Заступљеност различите преоперативне терапије и њена удруженост са постоперативним кардиолошким компликацијама приказана је у Табели 45.

Антитромбоцитну терапију је у целокупном узорку испитиваних узимало 67(31.6%) испитаника. У групи са компликацијама 5(62.5%) пацијената су узимали антитромбоцитну терапију, а у групи без компликација 62 (30.4%) пацијента. Упркос опсервацији да је велики број пацијента у групи са компликацијама узимао антитромбоцитну терапију(5 од 8), преоперативно узимање антитромбоцитне терапије и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 0.113$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 45.

Табела 45. Преоперативна фармаколошка кардиолошка терапија и постоперативне компликације

Фармаколошка терапија	Сви испитаници број(%) 212(100.0)	Без компликација број(%) 204(96.2)	Са компликацијама (број)% 8(3.8)	p†
Антитромбоцитни лекови	67 (31.6)	62 (30.4)	5 (62.5)	0.113
Бета блокатори	90 (42.5)	89 (43.6)	1 (12.5)	0.142
АЦЕИ и/или АТБ**	130 (61.3)	124 (60.8)	6 (75.0)	0.489
Диуретици	42 (19.8)	38 (18.6)	4 (50.0)	0.051
Нитрати	53 (25.0)	47 (23.0)	6 (75.0)	0.004
Перорални антикоагуланти	6 (2.8)	6 (2.9)	0 (0.0)	1.000

† група са компликацијама према групи без компликација, ** инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима или блокатори ангиотензинских рецептора

Бета блокаторе је преоперативно узимало 90 (42.5%). Један пацијент (12.5%) је у групи са компликацијама имао у терапији бета блокаторе. Преосталих 89 (43.6%) пацијената који су узимали бета блокаторе нису имали кардиолошке компликације. Терапија бета блокаторима и припадност групи (са компликацијама

и без компликација) су независни ($p = 0,142$; χ^2 тест), као што је приказано у Табели 45.

Инхибиторе ангиотензин конвертујућег ензима и блокаторе ангиотензинских рецептора у терапији је имало 130 (61.3%) испитаника. У групи са компликацијама овим лековима је лечено 6 (75%) испитаника. У групи без компликација ове лекове је узимало 124 (60.8%) испитаника. Терапија инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима и блокаторима ангиотензинских рецептора и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 0.489$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 45.

Диуретску терапију је у испитиваној популацији имало 42 (19.8%) испитаника. У групи са компликацијама овим лековима је лечено 4 (50%) испитаника. У групи без компликација ове лекове је узимало 38 (18.6%) испитаника. И поред тога што су испитаници у групи са компликацијама око 2.5 пута чешће у терапији имали диуретике у односу на групу без компликација, терапија диуретикама и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 0.051$; χ^2 тест), што је приказано у Табели 45.

У нашој групи испитаника терапију нитратима имало је 53 (25%) испитаника. У групи са компликацијама 6 (75%) пацијената је узимало нитрате што је износило 75%. Преосталих 47 (23%) пацијената који су узимали нитрате нису имали кардиолошке компликације, што је око три пута мање него у групи са компликацијама. Терапија нитратима (потреба за њима) и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су зависни ($p = 0.004$; χ^2 тест), као што је приказано у Табели 45.

Пероралну антикоагулантну терапију је узимало 6 (2.8%) испитаника. Нико из ове групе болесника није имао постоперативне кардиолошке компликације. Терапија пероралном антикоагулантном терапијом и припадност групи (са компликацијама / без компликација) су независни ($p=1,000$; χ^2 тест), као што је приказано у Табели 45.

4.2.12. Хируршке процедуре и постоперативне компликације

Расподелу пацијената у односу врсту испољеног хируршког морбидитета и класе ризика према актуелним водичима добре клиничке праксе за предузете хируршке процедуре и њихова удруженост са појавом постоперативних кардиолошких компликација приказују табеле 46 и 47.

Постоперативне кардиолошке компликације, сходно нашим очекивањима, нису се јавиле након хирургије дојке и штитњаче (Табела 46) . У нашем узорку тој врсти операција подвргнуто је 56 (26.4%) пацијената. Ради се о операцијама које су према актуелним водичима операције са малим ризиком за појаву постоперативних кардиолошких компликација (Табела 47).

Операцијама средњег ризика за појаву кардиолошких компликација припадало је 135(63.7%) оперативних процедура (Табела 47). У овој групи налазиле су се све интреперитонелане абдоминалне, један део васкуларних, све неурохируршке и све торако-пулмоналне операције. Постооперативне компликације имало је 5 (2.3%) пацијената када се посматра целокупни узорак испитиване популације, односно 3.7% када се посматра само узорак оперативних процедура са умереним ризиком.

Високоризичним оперативним процедурама, које су припадале домену васкуларне хирургије, оперисан је 21 (9.9%) болесник (Табела 47). Постооперативне кардиолошке компликације имало је 3 (1.4%) оперисаних када се посматра целокупна испитивана популација, односно 14.3% када се посматра само узорак високоризичних оперативних процедура (Табела 47).

Табела 46. Хируршке процедуре и периоперативне компликације

Тип хирургије	Све операције број(%)	Без компликација број(%)	Са компликацијама број (%)
	212(100.0)	204(96.2)	8(3.8)
Абдоминална	107 (50.5)	104 (51.0)	3 (37.5)
Васкуларна	27 (12.7)	24 (11.8)	3 (37.5)
Неурохируршка	13 (6.1)	11 (5.4)	2 (25.0)
Торако-пулмонална	9 (4.2)	9 (4.4)	0 (0.0)
Хирургија дојке	32 (15.1)	32 (15.7)	0 (0.0)
Хирургија штитњаче	24 (11.3)	24 (11.8)	0 (0.0)

Табела 47. Нивои ризичности хируршких процедура и периоперативне компликације

Ризичност процедуре	Све процедуре број(%)	Без компликација број (%)	Са компликацијама број(%)
	212(100.0)	204(96.2)	8(3.8)
Ниска	56 (26.4)	56 (27.4)	0 (0.0)
Умерена	135 (63.7)	130 (63.6)	5 (2.3) (3.7) (62.5)
Висока	21 (9.9)	18 (8.8)	3 (1.4) (14.3) (37.5)

4.2.13. Лијев индекс и анализа појединачних случајева оперисаних пацијената са компликацијама

Резултати дескриптивне статистике који су у вези са Лијевим индексом, односно Лијевим класама ризика приказани су у Табели 48. У њој је приказана расподела пацијената у односу на Лијев индекс, односно у Лијеве класе ризика према израчунатом Лијевом индексу, број реалних компликација у групама са растућим Лијевим индексом, односно проценат реалних компликација у Лијевим класама ризика за испитанике у нашем истраживању. Последња колона Табеле 48. приказује процењен, вероватни, ризик који су Ли и сарадници добили у својим истраживањима за пацијенте са истим или сличним ризико-профилом у односу на параметре које су уврстили у свој индекс.

Табела 48. Заступљеност кардиолошких компликација у различитим групама Лијевог индекса, у Лијевим Класама ризика и процењени ризик за појаву компликација.

Лијев индекс	Лијеве класе ризика	Сви оперисани број	Са компликацијама број	Компликације %	Процењени ризик
0	I	60	1	1.7	0.4 %
1	II	120	1	0.8	0.9 %
2	III	28	5	17.8	6.6 %
≥ 3	IV	4	1	25.0	11 %

4.2.13.1. Лијева класа I и анализа периоперативних компликација

У групи од 60 испитаника који су имали Лијев индекс 0 или припадали Класи I по Лију, постоперативне компликације је имао 1 пацијент што износи 1.7% . Предвиђени ризик према Лију за појаву компликација у овој класи је око 0.4 %, како је приказано у Табели 48.

Периоперативна компликација, која је током опсервираног периода довела до смртог исхода јавила се после неурохируршке операције – екстирпације менингеома церебралног фалкса локализованог фронтотријетално десно у жене од 76 година. Радило се о пацијенткињи која је више година лечена од бронхијалне астме, повишеног крвног притиска и била је гојазна Код ње је током операције дошло до интрацеребралне хеморагије на месту екстирпираног менингеома, те је урађена евакуације хематома. Током операције дошло је до асистолије и кардиоваскуларне ресусцитације. У постоперативном периоду пацијентиња је била хипотензивна, што се није могло објаснити неуролошким и

инфективним (септичним) узроцима, али ни преоперативним стањем кардиоваскуларног система. Вишедневна хипотензија условила је генерализовану исхемију органа, укључујући и срце. Непосредни узрок смрти била је исхемијска лезија миокарда типа nonSTEMI, на основу динамике кардиоспецифичних ензима.

4.2.13.2. Лијева класа II и анализа периоперативних компликација

У групи која је имала 120 испитаника и која је обухватала болеснике са Лијевим индексом 1, који одговара класи ризика II, постоперативну компликацију је имала једна пацијенткиња, што износи 0.8. Предвиђени ризик за појаву компликација у овој класи ризика према Лију је око 0.9%, што је приказано у Табели 48.

Постоперативно се кардиолошка компликација, која је упркос лечењу резултирала смртним исходом јавила у болеснице животне доби од 67 година после **тоталне колектомије, илео-ректалне анастомозе Л-Т и лимфаденектомије у сливу доње мезентеричне вене због дифузне попипозе колона и малигних неоплазми сигмоидног колона и цекума**. Пацијентиња је преоперативно лечена од бубрежне слабости, али су вредности креатинина преоперативно биле испод 178 mmol/L. Такође, имала је ограничену функционалну резерву (NYHA III и CCS класификацији II и Duke Activity Status Index мањи од 4). Током операције јавило се више епизода репетитивне вентрикулске тахикардије која је купирана антиаритмиком. У непосредном постоперативном периоду пацијенткиња је добила атријалну фибрилацију и испољила знаке тешке срчане слабости, која је била резистентна на терапију. Дошло је до погоршања постојеће реналне слабости, генерализованих отока са тешком хипоалбуминијемиија и електролитним дисбалансом. Седмог дана хоспитализације јавила се субфебрилност која је узрокована локалном инфекцијом оперативног места, а пацијенткиња је умрла у тешкој срчаној слабости.

4.2.13.3. Лијева класа III и анализа периоперативних компликација

Постоперативне компликације у групи од 28 испитаника који су имали Лијев индекс 2, што одговара Лијевој класи ризика III јавиле су се код 5 оперисаних пацијената, што је 17.8% од укупног броја пацијената у овој групи, односно класи ризика. Предвиђени ризик за појаву компликација према Лију у овој класи ризика је око 6.6%. При томе, од 5 пацијената са периоперативним компликацијама 4 су умрла у постоперативном периоду, а један пацијент је преживео периоперативну компликацију, што је приказано у Табели 48.

Преживели пацијент је био мушког пола у 70-ој години живота, а подвргнут је **ресекцији анеуризме абдоминалне аорте**. Преоперативно је лечен од **срчане слабости**. У постоперативном периоду код пацијента је дошло до погоршања постојеће срчане слабости, због чега је интензивирана терапија за лечење срчане слабости и на коју је пацијент повољно одреаговао.

Умрли пацијенти су:

1. Особа женског пола у 63-ој години живота, са анамнезом о **преболелом инфаркту миокарда** којој је **урађена лева хемиколектомија са ампултацијом ректума по Miles-u** због малигнитета ректума. Пацијенткиња је преоперативно имала атријалну фибрилацију са апсолутном аритмијом комора, хроничну опструктивну болест плућа, редукован функционални статус (NYHA II, Duke Activity Status Index мањи од 4) и била је активни пушач дувана. Умрла је од конгестивне срчане слабости и исхемијске лезије миокарда типа NSTEMI;

2. Мушкарац у 65-ој години живота, коме је урађена **ретроградна холецистектомија и холедохотомија са T дренажом холедохуса** због механичког иктеруса узрокованог опструкцијом дуктуса холедохуса. Пацијент је имао активни малигнитет простате који је метастазирао у ретроперитонеалне лимфне жлезде и кости. Анамнестички је лечен од дугогодишње хипертензије и **инфаркта миокарда**, а преоперативно је имао редуковану функционалну резерву (NYHA 3 и CCS 2 и Duke Activity Status Index испод 4). Умро је у срчаној слабости, развивши лаку бубрежну слабост;

3. Мушкарац у 56-ој години живота коме је урађена **ресекција абдоминалне анеуризме аорте**, а у анамнези је имао **мождани удар**, артеријску хипертензију, хиперлипидемију, периферну артеријску болест, инсулинонезависни тип шећерне болести, редукован Duke Activity Status Index и позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларни морбидитет. Пацијент је у другом постоперативном дану добио акутни инфаркт миокарда дијафрагмалне локализације. Инфаркт је био без типичних ангинозних тегоба, али се карактерисао израженом хемодинамском и електричном нестабилноћу и јасним електрокардиографским променама некрозе и лезије дијафрагмалног срчаног зида као и типичном динамиком раста кардиоспецифичних ензима. Пацијент је умро у срчаном застоју типа електрична активност без пулса, која се на крају терминализовала асистолијом;

4. Особа женског пола у 59-ој години живота код које је учињена краниотомија у циљу редукције интрацеребралног тумора. Пацијентиња је у анамнези имала **срчани удар**, реваскуларизирана је два пута, први пут аорто-коронарним премошћавањем 12 година пре актуелне операције и перкутаном коронарном ангиопластиком са имплантирањем стента 13 месеци пре

неурохируршке операције. Она је боловала од **инсулин зависног типа шећерне болести**, артеријске хипертензије, имала је хиперлипидемију и позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларни морбидитет. Пацијентињи је месец дана пре предузете операције искључен из терапије клопидогрел (двојна антиромбоцитна терапија редукована у складу са препорукама), а пет дана пре операције ацетилсалицилна киселина као антиромбоцитни лек. У постоперативном периоду пацијенткиња је добила инфаркт миокарда, од кога је умрла, а који је био последица тромбозе стента.

4.2.13.4. Лијева класа IV и анализа периоперативних компликација

У IV, највишој, Класи ризика по Лију, која одговара Лијевом индексу који је једнак или већи од 3, било је 4 пацијента, од којих је 1 имао постоперативну компликацију, што износи 25%. Предвиђени ризик за појаву компликација у овој Класи ризика по Лију је око 9.1%, како је приказано у Табели 38.

Ради се о особи мушког пола у 56-ој години живота од кога је учињено **аорто-бифемолано супраингвинално премошћавање**. Пацијент је у анамнези имао **срчани удар, церебро-васкуларни инсулт**, периферну артеријску болест, артеријску хипертензију, био је гојазан, имао редукован функционални капацитет (NYHA III, CCS II, Duke Activity Status Index мањи од 4) и био је активни пушач дувана. У другом постоперативном дану дошло је до појаве хемодинамске нестабилности узроковане гастроинтестиналним крвављењем и појавом мелене. Упркос енергичном лечењу анемије трансфузијама крви и инхибиторима протонске пумпе истовремено је дошло до појаве акутног инфаркта миокарда са СТ елевацијом антеросепталне локализације, те смртог исхода у петом постоперативном дану. Обдукциони налаз је потврдио да је непосредни узрок смрти некроза миокарда узрокована субоклузивном коронарном тромбозом леве десцендентне коронарне артерије. Дуоденални улкус био је прекривен коагулумима.

4.2.13.5. AUROC анализа Лијевог индекса у предикцији периоперативних компликација

Периоперативне компликације ретки догађаји. Како могућност за појаву непожељних кардиолошких догађаја расте са порастом Лијевог индекса, по чему се иначе и разликују класе ризика по Лију, да би испитали да ли су различите вредности Лијевог индекса у вези са постоперативним компликацијама у нашем

узорку, учеснике истраживања смо сврстали у 2 групе, што је приказано у Табели 49. У првој групи налазе се испитаници се Лијевим индексом који је једнак или мањи од 1, а у другој групи испитаници чији је Лијев индекс једнак или већи од 2.

Оправданост оваквог поступка заснована је на чињеници да су ризици прве 0.4 % и друге класе 0.9% слични по вредностима (ризик мањи од 1%) и да су вишеструко нижи од ризика треће (6.6%) и четврте класе (11%) по Лију.

У групи са Лијевим индексом 0 и 1 нежељене кардиолошке догађаје су имала 2 (1.1%) пацијента, а у групи са Лијевим индексом који је једнак и већи од 2 постоперативне компликације је имало 6 (18.7%) пацијента. Ако се посматра само група са компликацијама нежељене кардиолошке догађаје у групи са Лијевим индексом 0 и 1 имало је 25.0% испитаника, а у групи са Лијевим индексом 2 или 3 и већим 75.0% испитаника.

Припадност групи са Лијевим индексом 1 и мањим и групи са Лијевим индексом 2 и већим и периоперативне компликације су зависни ($p=0.0005$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), што је приказано у Табели 49.

Табела 49. Лијев индекс и периоперативне компликације

Лијев индекс (Класе)	Сви испитаници број (%) 212(100.0)		Без компликација број (%) 204(96.2)		Са компликацијама број (%) 8(3.8)		р
0 (I)	60(28.3)	180 (84.9)	59(28.9)	178 (87.3)	1(12.5)	2 (1.1)†(25.0)‡	<0.0005
1 (II)	120(56.6)		119(58.3)		1(12.5)		
2 (III)	28(13.2)	32 (15.1)	23(11.3)	26 (12.7)	5(62.5)	6 (18.7)†(75.0)‡	
≥3(IV)	4(1.9)		3(1.5)		1(12.5)		

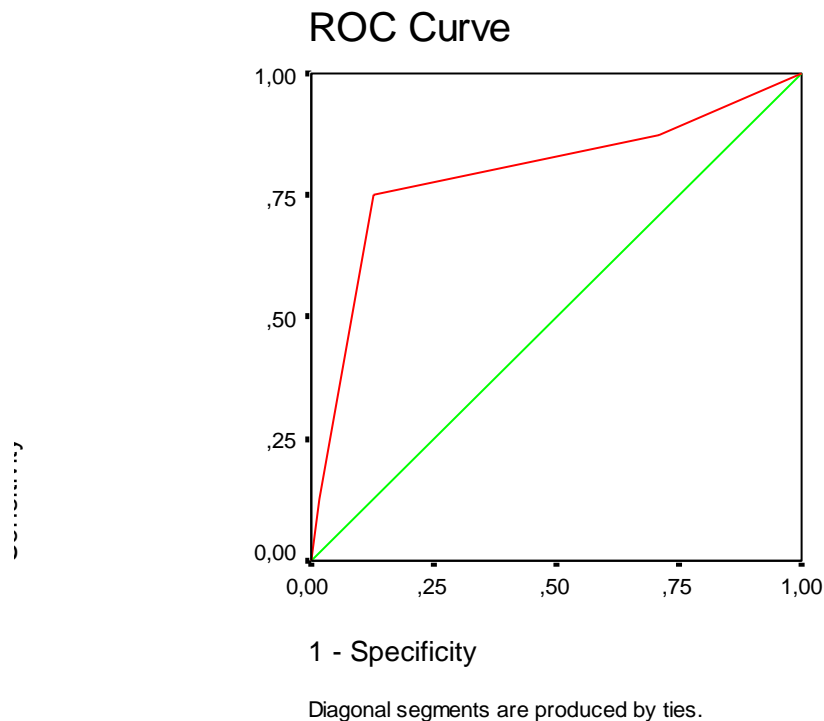
Да би испитали да ли је Лијев индекс добар маркер за предвиђање кардиолошких компликација израчунавана је површина испод криве AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) и тестирано да ли се она статистички значајно разликује од 0.5. За оптимални ниво одлучивања, граничну вредност (cuto-ff), узима се она вредност Лијевог индекса за коју је производ сензитивности и специфичности максималан. Резултате AUROC анализе за Лијев индекс у предикцији срчаних компликација приказује Табела 50.

Табела 50. Резултат AUROC анализе за Лијев индекс у предикцији периперативних компликација

Површина испод AUROC криве	0.759
Сензитивност	75.0%
Специфичност	87.3%
Оптимална тачка пресека	1.5

Резултати AUROC анализе показују да Лијев индекс може да буде маркер за непожељне кардиолошке догађаје. Оптимална гранична вредност за предикцију срчаних компликација у нашем истраживању је 1.5 (маркер је позитиван кад је Лијев индекс једнак или већи од 2), са сензитивношћу од 75.0% и специфичношћу од 87.3%.

Графички приказ AUROC анализе за Лијев индекс у предикцији периперативних компликација приказан је Графиконом 3.



Графикон 3. Графички приказ AUROC анализе за Лијев индекс у предикцији непожељних кардиолошких догађаја

4.3. ПОСТОПЕРАТИВНИ СМРТНИ ИСХОДИ И ОПСЕРВИРАНА ОБЕЛЕЖЈА

У опсервираној популацији од 212 испитаника у постоперативном периоду умрло је 7 (3.3%) болесника.

4.3.1. Расподела пацијената у односу на постоперативне смртне исходе према полу, животном добу и индексу телесне масе

Постоперативни морталитет у односу пол, животно доба и индекс телесне масе приказан је у Табели 51.

Табела 51. Постоперативни морталитет и расподела пацијената према полу, животном добу и индексу телесне масе

Обележје	Сви	Преживели	Умрли	P*
Број (%)	212 (100.0)	205 (96.7)	7 (3.3)	-
Жене, број (%)	121 (57.1)	117 (57.1)	4 (57.1)	
Мушкарци, број (%)	91 (42.9)	88 (42.9)	3 (42.9)	0.727
Године живота, године (АС†±СД‡)	66.1±6.1	65.5 ± 6.9	65.0 ± 9.0	0.856
Индекс телесне масе, kg/m² (АС† ± СД‡)	27.2±4.5	27.1 ± 4.4	29.1 ± 5.7	0.228

*преживели према умрлима, †аритметичка средина, ‡стандардна девијација

Хируршку процедуру је преживело 205(96.7%) пацијената, а 7(3.3) пацијената је током опсервираног периода умрло.

Од 121 особе женског пола, 117 пацијентиња је преживело интрахоспитални постоперативни период што је 96.7% од свих оперисаних пацијентиња, односно 57.1% од целокупног узорка преживелих. Умрле су 4 пацијентиње, што је 3.3% од укупног броја пацијентиња, односно 57.1% од узорка умрлих пацијената.

Од 91 оперисаног мушкараца, операцију је преживело 88 пацијената, што је 96.7% од укупног броја оперисаних мушкараца, односно 42.9% у односу на узорак преживелих. Умрла су 3 мушкараца што је 3.3% од укупног броја оперисаних мушкараца, односно 42.9% од укупног узорка умрлих пацијента.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика у нашем истраживању пол и припадност групи (преживели, умрли) су независни ($p=0.727$; χ^2 тест).

Просечно животно доба у групи пацијената који су умрли изражено као аритметичка средина и стандардна девијација износило је 65.0 ± 9.0 година, а у групи преживелих 65.5 ± 6.9 година. Статистичким тестирањем разлика средњих вредности година живота између умрлих и живих нису статистички значајне ($p=0.856$; T- тест), што је приказано у Табели 51.

Просечан индекс телесне масе износио је 27.1 ± 4.4 kg/m^2 у групи преживелих, а 29.1 ± 5.7 kg/m^2 у групи умрлих. Индекс телесне масе изражен као аритметичка средина и стандардна девијација и припадност групи (преживели/ умрли) су независни ($p=0.228$; T- тест), што је приказано у Табели 51.

4.3.2. Постоперативни смртни исходи и конвенционални фактори ризика за кардиоваскуларни морбидитет

Опсервана је повезаност артеријске хипертензије, хиперлипидемије, оболелости од шећерне болести и њених облика условљених потребом или одсуством за инсулинотерапијом, гојазности, конзумирања дувана и породичне предиспозиције, са једне стране, и постоперативног морталитета условљеног примарно кардиоваскуларним компликацијама, са друге стране. Удруженост морталитета и конвенционалних фактора ризика приказује Табела 52.

Табела 52. Удруженост постоперативног морталитета и конвенционалних фактора ризика за кардиоваскуларни морбидитет

Обележје	Сви број(%)	Преживели број (%)	Умрли број (%)	p* вредност
Испитаници	212 (100.0)	205 (96.7)	7 (3.3)	
Хипертензија	178 (84.0)	173 (84.4)	5 (71.4)	0.617
Хиперлипидемија	77 (36.3)	75 (36.6)	2 (28.6)	0.714
Шећерна болест	45 (21.2)	43 (21.0)	2 (28.6)	0.642
Инсулинонезависни тип	40 (18.9)	39 (19.0)	1 (14.3)	0.669
Инсулинозависни тип	5 (2.3)	4 (2.0)	1 (14.3)	1.000
Гојазност	50 (23.6)	48 (23.4)	2 (28.6)	0.669
Пушење	61 (28.8)	60 (29.3)	1 (14.3)	1.000
Породична предиспозиција	79 (37.3)	77 (37.6)	2 (28.6)	0.713

*преживели према умрлима

4.3.2.1. Постоперативни смртни исходи и артеријска хипертензија

Најзаступљенини фактор ризика у обе посматране групе била је артеријска хипертензија. Њу је имало у групи преживелих 173 што је 97.2% од укупног узорка са хипертензијом, односно 84.4% од укупног броја преживелих пацијената. У групи умрлих 5 пацијената је имало артеријску хипертензију што је 2.8% у односу на све пацијенте са артеријском хипертензијом, односно 71.4% у односу на број пацијената у групи умрлих.

Без артеријске хипертензије у целокупном испитиваном узорку је било 34(16%) пацијента. Од њих су операцију преживела 32 пацијента што је 94.1% у односу на укупан број пацијената без хипертензије, односно 15.6% у односу на број преживелих пацијента. Умрла су 2 пацијента без без артеријске хипертензије што је 5.9% у односу на узорак пацијената без артеријске хипертензије, односно 28.6% у односу на све умрле пацијенте.

И поред тога што је у узорку са смртним исходом било више пацијената са артеријском хипертензијом у односу на пацијенте без артеријске хипертензије, након тестирања међугрупних разлика може се закључити да су у нашем истраживању припадност групи (умрли, преживели) и артеријска хипертензија су независни ($p=0.617$; χ^2 -тест), што приказује Табела 52.

4.3.2.2. Постоперативни смртни исходи и хиперлипидемија

Хиперлипидемију је целокупном узорку оперисаних имало 77 (36.3%) пацијената. У групи преживелих хиперлипидемију је имало 75 пацијента што је 97.4% од узорка пацијената са хиперлипидемијом, односно 36.6% од узорка преживелих пацијената. У групи умрлих 2 пацијената су имала хиперлипидемију што је 2.6% од целокупног узорка пацијената са хиперлипидемијом, односно 28.6% од узорка умрлих пацијената.

Хиперлипидемију није имало 135 пацијента што је 63.7% у односу на целокупни број оперисаних пацијената. Из ове групе преживело је 130 пацијента што је 96.3% у односу на узорак пацијената без хиперлипидемије, односно 63.4% у односу на узорак преживелих пацијената. Умрло је 5 пацијента без хиперлипидемије, што је 3.7% у односу на целокупни узорак без хиперлипидемије, односно 71.4% у односу на узорак умрлих пацијената.

Након статистичког тестирања међугрупних разлика (преживели/умрли) и хиперлипидемије закључили смо да су припадност групи и хиперлипидемија независни ($p = 0.714$; χ^2 - тест), што приказује Табела 52.

4.3.2.3. Постоперативни смртни исходи и шећерна болест

Удруженост шећерне болести и морталитета приказују Табела 52. Шећерну болест имало 45 што је 21.2% у односу на целокупни узорак оперисаних пацијената. Преживело је 43 дијабетичара, што је 95.6 од узорка са дијабетичарима, односно 21% у односу на узорак преживелих пацијената. Два пацијента која су боловала од дијабетеса су умрла, што је 4.4% у односу на узорак пацијената са дијабетесом, односно 28.6% у односу на узорак умрлих пацијената.

Од шећерне болести није боловало 167 (78.8%) пацијената. Операцију су преживела 162 пацијента, што је 97% од укупног узорка пацијената без шећерне болести, односно 79% од узорка преживелих пацијената. Умрло је 5 пацијената без дијабетеса, што је 2.9% од укупног броја пацијената без дијабетеса, односно 71.4% од узорка умрлих пацијената.

После статистичког тестирања наведених података може се закључити да оболелост од шећерне болести и припадност групи (преживели/умрли) су независни ($p = 0.642$; χ^2 -тест).

Инсулинонезависни тип шећерне болести у групи преживелих је имало 39 пацијената, што је 97.5% од узорка пацијената са овим обликом шећерне болести, односно 19% од узорка преживелих пацијената. Умро је 1 пацијент са инсулинонезависним обликом шећерне болести, што је 2.5% од узорка пацијента са овим обликом дијабетеса, односно 14.3% од узорка умрлих пацијената.

Преостала 172(81.1%) пацијената нису имала инсулинонезависни тип дијабетеса. Операцију је преживело 166 пацијената, што је 96.5% од узорка без инсулинозависног дијабетеса, односно 81% од узорка преживелих пацијената. Умрло је 6 пацијената без инсулинонезависног облика дијабетеса, што је 3.5% од укупног узорка пацијената без инсулино-независног типа дијабетеса, односно 85.7% од узорка умрлих пацијената.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да у нашем истраживању оболелост од инсулинонезависног облика шећерне болести и припадност групи преживели/умрли су независни ($p = 0.669$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 52.

Инсулинозависни облик шећерне болести у групи преживелих имало је 4 пацијента, што је 80% од узорка са овим обликом шећерне болести, односно 2% од узорка преживелих пацијената. Умро је један пацијент са овим типом шећерне болести, што је 20% од укупног узорка пацијената са инсулинозависним обликом дијабетеса, односно 14.3% од укупног узорка умрлих пацијената.

Инсулинозависни облик шећерне болести није имало 207(97.6%) пацијената. Операцију је преживео 201 пацијент без овог облика шећерне болести,

што је 97.1% од целокупног узорка пацијената без инсулинозавиног дијабетеса, односно 98% од узорка преживелих пацијената.

Без овог облика шећерне болести умрло је 6 пацијента, што је 2.9% у односу на целокупни узорак пацијената без инсулинонезависног типа шећерне болести, односно 85.7% од узорка умрлих пацијената.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да је оболелост од инсулинозависног облика шећерне болести и припадност групи преживели/умрли независни ($p = 1,000$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 52.

4.3.2.4. Постоперативни смртни исходи и гојазност

Гојазних пацијента у нашем истраживању је било 50(23.6%). Операцију је из групе гојазних преживело 48 оперисаних, што је 96% у односу на све гојазне пацијенте, односно 23.4% у односу на све преживеле пацијенте. Два гојазна пацијента су умрла, што је 4% у односу на узорак гојазних пацијената, односно 28.6% у односу на укупан број умрлих пацијената.

Преостала 162 (76.4%) пацијента у нашем истраживању нису била гојазна. Из овог узорка операцију је преживело 157 пацијента, што је 96.9% од укупног броја нормално ухрањених пацијената, односно 76.6% од броја преживелих пацијената. Пет нормално ухрањених пацијента је умрло, што је 3.1% од укупног броја нормално ухрањених пацијената, односно 71.4% од укупног броја умрлих пацијената.

Након статистичког тестирања може се закључити да гојазност и припадност групи(преживели/умрли) су независни ($p = 1.000$; χ^2 - тест), што приказује Табела 52.

4.3.2.5. Постоперативни смрти исходи и дуванска зависност

У целокупном испитиваном узорку било је 61 (28.8%) активних дуванских конзумента. Операцију је преживело 60 оперисаних, што је 98.4% од укупног узорка пацијената који су конзумирали дуван, односно 29.3% од узорка пацијената који су преживели операцију. Један дувански зависник је умро, што је 1.6% од узорка дуванских зависника, односно 14.3% од узорка умрлих пацијената.

Ако се посматра узорак непушача, од 151(71.2%) пацијента операцију је преживело њих 145, што је 96% од узорка непушача, односно 70.7% од узорка преживелих пацијената. Умрло је 6 непушача, што је 4% од укупног узорка непушача, односно 85.7% од узорка умрлих пацијената.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика може се закључити да су конзумирање дувана и припадност групи (преживели/умрли) независни ($p = 1.000$; χ^2 -тест), што приказује Табела 52.

4.3.2.6. Постоперативни смртни исходи и породична предиспозиција за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет

Позитивну породичну предиспозицију за кардиоваскуларни морбидитет имало је 79(37.3%) пацијената. Од овог броја 77 пацијената је преживело операцију, што је 97.5% од узорка пацијената са позитивном породичном анамнезом за кардиоваскуларни морбидитет, односно 37.6% од узорка преживелих пацијената. Два пацијента која су имала позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларни морбидитет су умрла, а то је 2.5% у односу на целокупни узорак пацијената са позитивном породичном анамнезом за кардиоваскуларни морбидитет, односно 28.6% у односу на узорак умрлих пацијената.

Без позитивне породичне анамнезе за кардиоваскуларни морбидитет је било 133(62.7%) испитаника. Операцију је преживело 128 пацијената, што је 96.2% од узорка пацијената са овим обележјем, односно 62.4% од узорка преживелих пацијената. Пет пацијената без позитивне породичне анамнезе за кардиоваскуларни морбидитет је умрло, што је 3.8% у односу на узорак пацијената без анамнезе о кардиоваскуларном морбидитету, односно 71.4% у односу на узорак умрлих пацијената.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика утврдили смо да припадност групи (преживели/умрли) и позитивна породична анамнеза за кардиоваскуларни морбидитет су независни ($p = 0.713$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 52.

4.3.3. Постоперативни смртни исходи и кардиоваскуларни морбидитет

Испитивали смо удруженост преоперативне исхемијске болести срца, реваскуларизационих срчаних интервенција, конгестивне срчане слабости, преоперативне атријалне фибрилације, цереброваскуларних и периферних артеријских болести са периоперативним морталитетом.

Резултати наших опсервација приказани су у Табели 53.

Табела 53. Постоперативни морталитет и анамнеза о претходном кардиоваскуларном морбидитету

Обележје	Сви број (%)	Преживели број (%)		Умрли број (%)		р
Испитаници	212 (100.0)	205 (96.7)		7 (3.3)		-
Без инфаркта миокарда	199 (93.9)	196 (98.5) (95.6)		3 (42.9) (1.5)		<0.0005
Са инфарктом миокарда	13 (6.1)	9 (4.4) (69.2)		4 (57.1) (30.8)		
Реваскуларизација	4 (1.9)	3 (1.5)		1 (14.3)		
АКП*	1 (0.5)	1 (0.5)		0 (0.0)		0.1440
ПЦТ†	2 (0.9)	2 (1.0)		0 (0.0)		
обе процедуре	1 (0.5)	0 (0.0)		1 (14.3)		
Конгестивна срчана слабост	11 (5.2)	11 (5.4)		0 (0.0)		1.0000
Атријална фибрилација	11(5.2)	10 (4.9)		1 (14.3)		0.6260
Цереброваскуларне болести	9 (4.2)	7 (3.4)		2 (28.6)		0.0390
Болести периферних артерија	20 (9.1)	18 (8.8)		2 (28.6)		0.2660

* Аорто-коронарно премошћавање; †Перкутана транслуминална коронарна ангиопластика

4.3.3.1. Ишемијска болест срца и периоперативна смртност

Инфаркт миокарда у анамнези имало је 13 (6.1%) болесника. Операцију је преживело 9 пацијената што је 69.2% од укупног броја пацијента са инфарктом миокарда, односно 4.4% од укупног броја преживелих пацијента. Умрла су 4 пацијента са инфарктом миокарда што је 30.8% од укупног броја пацијената са инфарктом миокарда, односно 57.1% од укупног броја умрлих пацијената, што је приказано у Табели 53.

Без инфаркта миокарда у анамнези било је 199(93.9%) пацијената. Операцију је преживело 196 пацијената што је 98.5% од узорка пацијената без инфаркта миокарда, односно 95.6% узорка пацијената у групи преживелих. Преостала 3 пацијента без анамнезе о инфаркту миокарда су умрла, што је 1.5% у односу на узорак пацијената без инфаркта миокарда, односно 42.9% у односу на укупан број умрлих пацијената. Дакле, проценат умрлих пацијената у групи без инфаркта миокарда износио је 1.5%, а у групи са инфарктом миокарда 30.8%.

Претходни срчани удар и припадност групи (преживели, умрли) су зависни ($p=0.0005$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 53.

У групи преживелих је било 3 (1.5%) пацијента са реваскуларизацијом срца, што је 75% од узорка реваскуларизованих пацијената. Један

реваскуларизовани пацијент је у постоперативном периоду умро, што је 25% од узорка реваскуларизованих пацијената, односно 42.9% од узорка умрлих пацијената, што је приказано у Табели 53.

Од 208 пацијената без срчане васкуларизације је преживело 202 пацијента што је 97.1% у односу на узорак пацијената без васкуларизације, односно 98.5% од узорка преживелих пацијената. Умрло је 6 пацијената који нису васкуларизовани, што је 2.9% од укупног узорка без васкуларизације, односно 98.5% од узорка умрлих пацијената.

У нашем истраживању статистичко тестирање показало је да реваскуларизационе процедуре срца у анамнези испитаника и припадност групи (преживели/умрли) су независни ($p = 0.144$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 53.

Пацијент који је постоперативно умро, а преоперативно је у анамнези имао срчану реваскуларизацију, имао је оба типа реваскуларизације (аортокоронарно премештавање и перкутану коронарну ангиопластику са имплантацијом стента), а преостала два реваскуларизована пацијента који су преживели операцију реваскуларизовани су перкутаном коронарном ангиопластиком са имплантацијом стентова, што је приказано у Табели 53.

4.3.3.2. Срчана слабост и периоперативна смртност

Преоперативно присутне знаке срчане слабости у нашем истраживању је имало 11(5.2%) пацијената, а 201(94.8%) пацијент непосредно пре оперативног захвата није имао ни један објективан знак срчане слабости.

Операцију је преживело свих 11 пацијената са који су преоперативно имали знаке срчане слабости, што је 100% од укупног броја пацијената са срчаном слабошћу, односно 5.4% пацијената од укупног броја преживелих пацијената, што је приказано у Табели 53.

Присутност знакова конгестивне срчане слабости и припадност групи (преживели/умрли) су независни ($p = 1.000$; χ^2 - тест), (Табела 53).

4.3.3.3. Атријална фибрилација и периоперативна смртност

Преоперативно је атријалну фибрилацију имало 11 (5.2%) болесника. У групи преживелих пацијената било је 10 (4.9%) оперисаних пацијената са атријалном фибрилацијом, што је 90.9% у односу на узорак пацијената са атријалном фибрилацијом, а 1 (14.3%) пацијент од 7 умрлих је имао атријалну фибрилацију, односно 9.1% од узорка са атријалном фибрилацијом (Табела 53).

Атријалну фибрилацију није имао 201(94.8) пацијент и из ове групе преживело је 195 пацијената, што је 97% од узорка без атријалне фибрилације, односно 95.1% од узорка преживелих. Шест пацијената без овог поремећаја срчаног ритма је умрло, што је 3% од узорка пацијената без атријалне фибрилације, односно 85.7% од узорка умрлих пацијената.

Атријална фибрилација и припадност групи (преживео/ умро) су независни ($p = 0.626$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 53.

4.3.3.4. Преоперативна цереброваскуларна болест и периоперативна смртност

Позитивну анамнезу за цереброваскуларне болести имало је 9 (4.2%) пацијената. Операцију је преживело 7 пацијената што је 77.8% од узорка пацијената са анамнезом о цереброваскуларном инсулту, односно 3.4% од узорка преживелих болесника. У групи од 7 умрлих пацијената, цереброваскуларни инсулт је имало 2 (28.6%) болесника, што је 22.2% од узорка пацијената са цереброваскуларном болешћу (Табела 53.).

Без цереброваскуларног инсулта било је 203 (95.8%) пацијената. Операцију је преживело 198 пацијената, што је 97.5% од узорка пацијената без цереброваскуларног инсулта, односно 96.6% од узорка преживелих пацијената. Умрло је 5 пацијената који су били без можданог удара у анамнези, што је 2.5% од узорка пацијената без можданог удара, односно 71.4% од узорка умрлих пацијената.

У нашем истраживању статистичким тестирањем међугрупних разлика преоперативна атријална фибрилација и припадност групи (преживели пацијенти/умрли пацијенти) су независни ($p = 0.039$); χ^2 - тест), што је приказано у Табели 53.

4.3.3.5. Преоперативна болест периферних артерија и периоперативна смртност

Од болести периферних артерија је боловало 20(9.4%) болесника. У групи преживелих пацијената периферну артеријску болест је имало 18(8.8%) испитиваника, што је 90% од узорка пацијената са периферном артеријском болешћу. Умрла су 2 пацијента, што је 10% од узорка пацијената са болестима периферних артерија, односно 28.6% од узорка умрлих пацијената, што је приказано у Табели 53.

Без периферне артеријске болести је било 192(90.6%) пацијената и од њих је 187 преживело операцију, што је 97.4% од узорка без болести периферних

артерија, односно 91.2% од узорка преживелих пацијената. Умрло је 5 пацијената који нису имали периферну артеријску болест што је 2.6% од узорка пацијената без ових болести, односно 71.4% од узорка умрлих пацијената.

Статистичким тестирањем међугрупних разлика нашли смо да периферна артеријска болест и припадност групи преживели/умрли су независни ($p = 0.266$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 53.

4.3.4. Преоперативни некардиоваскуларни морбидитет и периперативни смртни исходи

Табела 54. приказује заступљеност бубрежне и хепатичне инсуфицијенције, хроничне опструктивне болести плућа, малигних, метаболичких, реуматских и мишићно – скелетних болести у групи пацијената који су умрли и групи који су преживели оперативни захват.

Од 4 (1.9%) пацијента са бубрежном слабошћу 3 (1.5%) су преживела операцију, што је 75% од узорка пацијената са бубрежном слабошћу, а умро је 1 пацијент, што је 25% од узорка са бубрежном слабошћу, односно 14.3% од од узорка умрлих пацијената.

Бубрежну слабост није имало 208 (98.1%) пацијената. Операцију су преживела 202 (98.5%) пацијента, што је 97.1% од узорка пацијената без бубрежне слабости. У групи умрлих пацијената 6 је било без бубрежне слабости, што је 2.9% од узорка пацијената без бубрежне слабости, односно 85.7% од узорка умрлих пацијената.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показало је да су припадност групи (преживели, умрли) и бубрежна слабост независни ($p = 0.401$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 54.

Хепатичну инсуфицијенцију имао је 1(0.5%) оперисани пацијент и он је преживео хируршку процедуру.

У групи преживелих било је 18 (8.8%) пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа, што је 94.7% од узорка пацијената са овом болешћу, а у групи умрлих 1 (14.3%) пацијент је имао опструктивну болест плућа, што је 5.3% од узорка пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа.

Хроничну опструктивну болест плућа није имало 193 (91.0%) пацијената. Операцију је преживело 187 (96.9%) пацијената без ове болести, што је 91.2% од узорка преживелих. Умрло је 6 пацијената, што је 3.1% од узорка пацијената без опструктивне болести плућа, односно 85.7% од узорка умрлих пацијената.

Статистичко тестирање међугрупних разлика показује да су смртни исход и хронична опструктивна болест плућа независни. ($p = 0.154$; χ^2 - тест), што се може уочити у Табели 54.

Табела 54. Морталитет и преоперативни некардиоваскуларни морбидитет

Коморбидитети	Сви број(%) 212(100.0)	Преживели број(%) 205 (96.7)	Умрли број (%) 7(3.3)	р вредност
Бубрежна слабост	4 (1.9)	3 (1.5)	1 (14.3)	0.144
Хепатична слабост	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000
ХОБП*	19 (9.0)	18 (8.8)	1 (14.3)	0.154
Реуматске и МС†	4 (1.9)	4 (1.9)	0 (0.0)	1.000
Малигне болести	59 (27.8)	56 (27.3)	3 (42.9)	0.688

**Хронична опструктивна болест плућа, †Мишићно-скелетне

Четири (2%) пацијената су боловала од реуматских и мишићно - скелетних болести и нико од њих није умро (Табела 54.).

Малигну болест у групи преживелих имало је 56 (27.5%) испитаника, односно 94.9% од узорка пацијената са малигним болестима, а 3(5.1%) боленика са малигнитетом је умрло, што је 42.9% од узорка умрлих пацијената. Без малигнитета је било 153(72.2%) пацијената, а операцију је преживело 149(97.4%) пацијената, што је 72.7% од узорка преживелих. Умрла су 4(2.6%) пацијената без малигне болести, што је 57.1% од узорка умрлих пацијената. Статистичко тестирање међугрупних разлика показује да су припадност групи (преживели, умрли) и малигне болести независни ($p = 0.401$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 54.

4.3.5. Функционалне класификације кардиоваскуларних болесника и периоперативни смртни исходи

Испитивали смо удруженост Њујоршке класификације кардиоваскуларних болесника, Функционалне класификације ангинозних тегоба Канадског кардиолошког удружења и Duke Activity Status Index и периоперативну смртност у нашем узорку боленика. на функционалних класификација Табели 55. приказане су функционалне класификације: Њујоршка класификација кардиоваскуларних болесника, које су коришћене у овом истраживању и расподела пацијената у класе, или групе одговарајућих класификација у односу на постоперативни морталитет.

Табела 55. Функционалне класификације и морталитет

ОБЕЛЕЖЈЕ	СВИ БРОЈ(%) 212(100.0)	ПРЕЖИВЕЛИ БРОЈ(%) 205(96.7)	УМРЛИ БРОЈ(%) 7(3.3)	Р
NYHA** Класа I	153 (72.2)	150 (98.0)† (73.2)‡	3 (2.0)† (42.9)‡	0.040
NYHA Класа II и III	59 (27.8)	55 (93.5)† (26.8)‡	4 (6.8)† (57.1)‡	
CCS¶ Класа I	159 (75.0)	155 (97.5)† (75.6)‡	4 (2.5)† (57.1)‡	0.370
CCS Класа II и III	53 (25.0)	50 (94.3)† (24.4)‡	3 (5.7)† (42.9)‡	
Duke ASI[?] (MET^g ≥ 4)	169 (79.7)	167 (98.8)† (81.5)‡	2 (1.2)† (28.6)‡	0.004
Duke ASI (MET < 4)	43 (20.3)	38 (88.4)† (18.5)‡	5 (11.6)† (71.4)‡	

**Њујоршка класификација кардиоваскуларних болесника; † у односу на читаву класу; ‡ у односу на припадност групи преживели/ умрли; ¶ Функционална класификација ангинозних тегоба канадског удружења кардиолога; ? Модификован Duke Activity Status Index; g Метаболички еквивалент

4.3.5.1. NYHA класе и периоперативни смртни исходи

Да би се испитало да ли су припадност пацијената различитим класама Њујоршке класификације кардиоваскуларних болесника и постоперативни морталитет зависни, модификоване су класе Њујоршке класификације за потребе овог истраживања. Модификација се састојала у томе што су пацијенти сврставани у две функционалне групе. Прву групу чинили су пацијенти који су припадали оригиналној класи I, а класу II и III смо посматрали као јединствену. То је учињено, јер ни један пацијент који је учествовао у овом истраживању није припадао оригиналној класи IV Њујоршке класификације.

NYHA I класи припадало је 153 (72.2%) болесника. Операцију је преживело 150 пацијената што је 98% од укупног броја пацијента у овој функционалној класи, односно 73.2% од укупног броја преживелих пацијента. Умањену функционалну способност према NYHA класификацији имало је 59 (27.8%) пацијената. Операцију је преживело 55 пацијената што је 93.5% у односу на укупан број пацијената у класи II и III, односно 26.8% у односу на укупан број пацијената у групи преживелих. Умрла су 3 пацијента из NYHA I класе што је 2% од укупног броја пацијената у овој класи, односно 42.9% од укупног броја умрлих

пацијената. Преостала 4 умрла пацијента припадали су здруженим класама II и III, што је 6.8% у односу на све пацијенте здружене класе II и III, односно 57.1% у односу на укупан број умрлих пацијената. Дакле, проценат умрлих пацијената у групи без функционалног ограничења према NYHA класификацији износио је 2%, а у групи здружене класе NYHA II и III 6.8%, како је приказано у Табели 55.

Статистичко тестирање међугрупних разлика модификованих класа Њујоршке класификације кардиоваскуларних болесника и исхода (преживели, умрли) показало је да припадност пацијената вишим класама Њујоршке класификације и припадност групи (преживели, умрли) су зависни ($p = 0.040$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), што је приказано у Табели 55.

4.3.5.2. CCS класе ангинозних тегоба и периоперативни смртни исходи

Да би смо испитало да ли су припадност пацијената различитим класама Функционалне класификације ангинозних тегоба Канадског удружења кардиолога и припадност групи или преживелих или умрлих пацијената статистички зависни, модификовали смо класе Функционалне класификације ангинозних тегоба Канадског удружења кардиолога за потребе овог истраживања.

То је учињено, јер ни један пацијент који је учествовао у истраживању није припадао CCS класи IV. Пацијенти који се сврставају у ову класу имају симптоматологију најтежег облика коронарне артеријске болести и подвргавају се операцијама само у случају непосредне животне угрожености (хитне хируршке процедуре), а објекат овог истраживања су пацијенти који се подвргавају елективним хируршким процедурама.

Модификација се састојала у томе што су пацијенти сврстани, уместо у четири, у две функционалне групе. У првој групи нашли су се пацијенти који су припадали оригиналној класи I, а класе II и III су посматране као јединствена класа (Табела 55).

У класи I по Функционалној класификацији ангинозних тегоба CCS је било 159(75%) пацијената. Припадници ове класе по дефиницији немају ангинозне тегобе при уобичајеним физичким активностима. Удружене класе II и III имале су 53(25%) пацијента. Припадници ових класа имали су ангинозне тегобе при уобичајеној и умерено редукованој физичкој активности.

Операцију је преживело 155 пацијената CCS класе I што је 97.5% од укупног броја пацијента у овој функционалној класи, односно 75.6% од укупног броја преживелих пацијента. У здруженим класама CCS II и III операцију је

преживело 50 пацијената што је 94.3% у односу на укупан број пацијената у класи II и III, односно 24.3% у односу на укупан број пацијената у групи преживелих.

Умрла су 4 пацијента из CCS I класе што је 2.5% од укупног броја пацијената у овој класи, односно 57.1% од укупног броја умрлих пацијената. Преостала 3 умрла пацијента припадали су здруженим класама CCS II и III, што је 5.7% у односу на све пацијенте класе II и III, односно 42.9% у односу на укупан број умрлих пацијената.

На основу наведених чињеница, а после статистичког тестирања међугрупних разлика модификованих класа CCS класификације кардиоваскуларних болесника и исхода (преживели, умрли) закључак је да припадност пацијената класама CCS функционалне класификације и припадност групи (преживели, умрли) су независни ($p=0.370$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 55.

4.3.5.3. *Duke Activity Status Index* и *нехирургички смртни исходи*

За процену општег функционалног стања пацијената користили смо модификовану верзију Duke Activity Status Index-a, који је преузет из актуелних ESC препорука, а одговарао је потребама нашег истраживања.

Модификована верзија функционално стање посматра као дихотомо обележје - или добро или лоше. Функционално лоше стање подразумева метаболички еквивалент (MET) мањи од 4 и имало га је 43 (20.3%) пацијента. Добро функционално опште стање је могућност остваривања MET 4 и већег и имало га је 169 (79.7%) пацијената. MET 4 и већи одговара већини уобичајених дневних активности.

У групи са функционално добрим стањем операцију је преживело 167 пацијената што је 98.8% у односу на све пацијенте са добрим функционалним стањем, односно 81.5% у односу на укупан број преживелих пацијената. Из ове групе умрла су 2 пацијента што износи 1.2% у односу на целокупну групу са функционално добрим општим стањем, односно 28.6% ако се посматра само група умрлих пацијента (Табела 55).

Са функционално лошим општим стањем операцију је преживело 38 пацијената што је 88.4% од целокупне групе са функционално лошим општим стањем, односно 18.5% од преживелих пацијената. У групи са функционално лошим општим стањем умрло је 5 пацијената што је 11.6% у односу на све пацијенте са функционално лошим општим стањем, односно 71.4% од умрлих пацијената (Табела 55).

Тестирањем међугрупних разлика пацијената са добрим и лошим функционалним стањем у односу на припадност групи преживели/умрли нађена

разлика је статистички значајна ($p=0.004$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), што је приказано у Табели 55.

4.3.6. Периоперативни смртни исходи и преоперативни електрокардиограм, артеријски крвни притисак и срчана фреквенција

У групи преживелих пацијената нормалан електрокардиограм је имало 140 (68,3%) пацијената, а измењен 65 (31,7%) пацијената. Сви умрли пацијенти имали су измењен електрокардиограм, што је приказано у Табели 56.

Табела 56. Преоперативни електрокардиограм и смртни исходи

Електрокардиограм	Сви Број(%) 212 (100)	Преживели Број(%) 205 (96.7)	Умрли Број(%) 7 (3.3)
Нормалан налаз	140 (66.0)	140 (68.3)	0(0.0)
Измењен налаз	72(34.0)	65(31.7)	7(100.0)

У обе посматране групе најфреквентније електрокардиографске промене биле су везане за алтерацију у смислу денivelације СТ spoјнице: 46 (22.4%) у групи преживелих и 6 (85.7%) у групи умрлих пацијената.

Табела 57. Електрокардиографске промене и смртни исходи

Обележје	Сви Број (%) 212(100.0)	Преживели Број (%) 205 (96.7)	Умрли Број (%) 7 (3.3)	p*
СВЕС**	8 (3.3)	7 (2.9)	1 (14.3)	0.2390
ВЕС†	6 (3.3)	5 (2.4)	2 (28.6)	0.2120
АФ‡	12 (5.7)	11 (5.4)	1 (14.3)	0.0610
БЛГХС§	13 (6.1)	12 (5.9)	1 (14.3)	0.0720
БДГХС§	15 (7.1)	15 (7.3)	0 (0.0)	1.0000
АВВ¶	4 (1.9)	3 (1.5)	1 (14.3)	0.1270
Q зубац	18 (8.5)	13 (6.3)	5 (71.4)	<0.0005
СТ сегмент	52 (24.5)	46 (22.4)	6 (85.7)	<0.0005
T талас	26 (12.3)	24 (11.7)	2 (28.6)	0.2070

*између групе преживелих и групе умрлих;**суправентрикулске екстрасистоле; †вентрикулске екстрасистоле; ‡атријална фибрилација; §блок леве гране Хисовог снопа; ¶блок десне гране Хисовог снопа; ? атриовентрикулски блокови (блок I степена, блок II степена Mobitz I).

Све електрокардиографске промене осим блока десне гране биле су фреквентније у групи умрлих у односу на групу преживелих, али статистичка значајност у односу на припадност групи (преживели/умрли) за посматрана електрокардиографска обележја постојала је само за промене СТ спојнице ($p < 0.0005$; Фишеров тест апсолутне вероватноће) и присуство патолошког Q зубца у електрокардиограму ($p < 0.0005$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), као што приказује Табела 57.

Просечна вредност систолног артеријског крвног притиска у групи умрлих била је 133.7 ± 21.9 mmHg, а у групи преживелих 148.2 ± 22.9 mmHg.

Просечна вредност дијастолног артеријског крвног притиска у групи умрлих била је 80.0 ± 16.5 mmHg., а у групи преживелих 77.3 ± 13.4 mmHg.

Преоперативна средња вредност систолног крвног притисака у групи умрлих пацијената била је нижа од преоперативне средње вредности систолног крвног притиска групе преживелих пацијената, а преоперативна средња вредност дијастолног крвног притиска у групи умрлих пацијената била је виша у односу на групу преживелих пацијената.

Разлика средњих вредности систолних артеријских притисака између умрлих и преживелих пацијената није статистички значајна ($p = 0.087$; Т тест).

Разлика средњих вредности дијастолних артеријских притисака између умрлих и преживелих пацијената није статистички значајна ($p = 0.551$; Т тест). Резултати статистичких анализа приказани су у Табели 58.

Просечна вредност срчане фреквенције у групи умрлих била је 78.7 ± 12.6 min⁻¹, а у групи преживелих 71.7 ± 13.3 min⁻¹. Разлика средњих вредности срчане фреквенције умрлих и преживелих пацијената није статистички значајна ($p = 0.151$; Т-тест), што је приказано у Табели 58.

Табела 58. Преоперативне вредности артеријског крвног притиска и срчане фреквенције и периоперативна смртност

Обележје	Сви	Преживели	Умрли	p
Испитаници, број(%)	212 (100.0)	205 (96.7)	7 (3.3)	
Систолни притисак АС±СД† (mmHg)	147.5±22.9	148.2±22.9	133.7±21.9	0.087
Дијастолни притисак АС±СД (mmHg)	77.2±13.5	77.3±13.4	80.0±16.5	0.551
Срчана фреквенција АС±СД (min. ⁻¹)	72.0±13.1	71.7±13.3	78.7±12.6	0.151

† Аритметичка средина±стандардна девијација

4.3.7. Преоперативни ехокардиографски налаз и периоперативни смртни исходи

Свим пацијентима је преоперативно урађен ехокардиографски преглед.

Потпуно уредан ехокардиографски налаз је имало 88 пацијента, што је 41.5%, а измењен ехокардиограм у односу на било који опсервиран параметар (одступање од уредног налаза) је имало 124 (58.5%) пацијента, што приказује Табела 59.

У групи од 88 пацијената са уредним ехокардиографским налазом преживело је 85 пацијента што је 96.6% од укупног броја пацијента са уредним ехокардиографским налазом, односно 41.5% у односу на све преживеле пацијенте. У овој групи умрла су 3 пацијента што је 3.4% од укупног броја пацијента са уредним налазом, односно 42.9% у односу на све умрле пацијенте.

Табела 59. Преоперативни ехокардиограм и морталитет

Ехокардиограм	Сви Број (%) 212(100.0)	Преживели Број (%) 205(96.7)	Умрли Број (%) 7(3.3)	р вредност*
Уредан ехокардиограм	88 (41.5)	85 (96.6) (41.5)	3 (3.4) (42.9)	0.725
Патолошки ехокардиограм	124 (58.5)	120 (96.8) (58.5)	4 (3.2) (57.1)	

У групи пацијената који су имали ехокардиограм који одступа од нормалног налаза, преживело је 120 пацијената, што је 96.8% од укупног броја пацијента са патолошким ехокардиограмом, односно 58.5% у односу на све преживеле пацијенте. Преостала 4 пацијента са патолошким ехокардиограмима су постоперативно умрли, што је 3.2% у односу на све пацијенте са патолошким ехокардиограмом, односно 57.1% у односу на укупан број умрлих пацијента.

Припадност групи преживели/умрли и преоперативно уредан односно патолошки ехокардиографски налаз су независни ($p = 0.725$, χ^2 -тест) што је приказано у Табели 59.

У оквиру популације са патолошким ехокардиографским налазом анализирани су нумерички и дескриптивни ултразвучни параметри и сагледавано је по којим се обележјима разликују преживели и умрли, мада, због малог броја

умрилих пацијената са патолошким ехокардиограмом валидно статистичко тестирање није било могуће спровести

Преживели пацијенти су у односу на умрле пацијенте имали мању средњу вредност дијаметра леве коморе на крају систоле и дијастоле, мањи број (мање од 3 сегмента) сегментних испада контрактилности леве коморе, мању средњу вредност димензије излазног корита десне коморе, мању средњу вредност антеропостериорног дијаметра леве преткоморе, мању средњу вредност дијаметра асцендентне аорте, већу средњу вредност ејекционе фракције и фракције скраћења леве коморе. што је приказано у Табели 60.

Табела 60. Ехокардиографски параметри патолошких ехокардиограма и морталитет

Параметар	Преживели	Умрли
Дијаметар аорте, АС±СД[†] (cm)	3.4±0.4	3.6±0.5
Сепарација аортних велума, АС±СД (cm)	2.0±0.2	2.2±0.4
ЕДДЛК[‡], АС±СД (cm)	5.2±0.6	6.3±0.9
ЕСДЛК[‡], АС±СД (cm)	3.2±0.7	4.5±0.7
Ејекциона фракција леве коморе, АС±СД (%)	67.9±12.4	58.7±3.5
Фракција скраћења леве коморе, АС±СД (%)	38.7±9.3	30.2±4.9
Излазно корито десне коморе, АС±СД (cm)	2.8±0.5	3.4±0.4
АП^φ дијаметар леве преткоморе, АС±СД (cm)	3.7±0.6	4.6±0.6
Дијастолна дисфункција леве коморе, број(%)	75 (62.5)	3 (75.0)
Сегментна хипокинезија леве коморе^λ, број(%)	1 (0.8)	3 (75.0)
Максимална брзина аортног протока, АС±СД (m/s)	1.5±0.3	1.5±0.2
Максимална брзина протока кроз ПА^з, АС±СД (m/s)	0.9±0.4	1.1±0.3
Митрална валвула		
Е талас, АС±СД (m/s)	0.7±0.3	0.7±0.1
А талас, АС±СД (m/s)	1.1±0.8	1.3±0.9
Трикуспидна валвула		
Е талас, АС±СД (m/s)	0.6±0.1	0.6±0.1
А талас, АС±СД (m/s)	0.7±0.1	0.7±0.1

† Аритметичка средина±стандардна девијација; ‡ Димензија леве коморе на крају дијастоле; λ Димензија леве коморе на крају систоле; φ Антеропостериорни; з Плућна артерија

4.3.8. Преоперативне вредности НТ–проБНП-а у предикцији периоперативних кардиоваскуларних смртних исхода

У испитиваној популацији просечна вредност Н–темниналног проможданог натриуретског пептида изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 118.2 (67.4 – 263.8) pg/ml.

У групи преживелих просечна вредност Н–темниналног натриуретског пептида изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 115.1 (66.8 – 255.0) pg/ml, а у групи умрлих 249.8 (194.8 – 763.4) pg/ml.

Средње вредности Н–темниналног натриуретског пептида и припадност групи (преживели, умрли) је статистички значајна ($p = 0.014$ Mann-Whitney U Wilcoxon тест), што се може уочити у Табели 61.

Табела 61. НТ-промождани натриуретски пептид и периоперативна смртност

НТ– про БНП* (pg/ml)	Сви Број(%) 212(100.0)	Преживели Број(%) 205(96.7)	Умрли Број(%) 7(3.3)	p† вредност
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	118.2 (67.4-263.8)	115.1 (66.8-255.0)	249.8 (194.8-763.4)	0,014

* Н – темнинални промождани натриуретски пептид ; † група умрлих према групи преживелих

Да би се испитало да ли је Н – темнинални промождани натриуретски пептид добар маркер за предвиђање смртног исхода израчунавана је површина испод криве ROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) и тестирано да ли се она статисички значајно разликује од 0.5.

За оптимални ниво одлучивања, граничну вредност (cut-off), узима се она вредност Н–темниналног проможданог натриуретског пептида за коју је производ сентитивности и специфичности максималан.

Резултате AUROC анализе за Н–темнинални промождани натриуретски пептид у предикцији постоперативног морталитета приказује Табела 62.

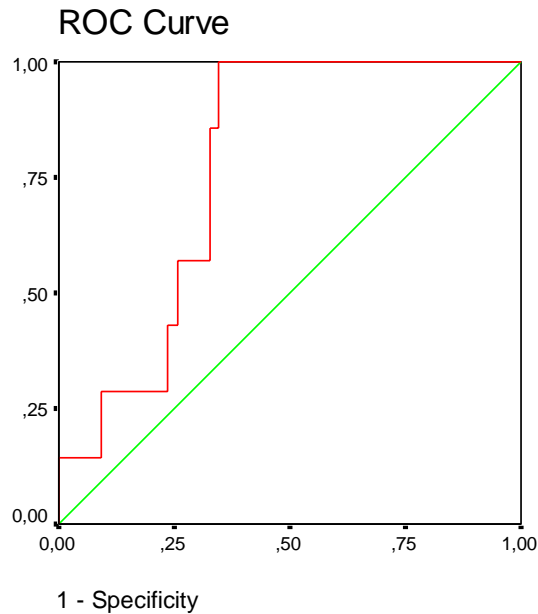
Табела 62. Резултати AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve)

анализе за Н – темнинални промождани натриуретски пептид у предикцији смртних исхода

Површина испод AUROC криве	0.774
р вредност	0.014
Сензитивност	85.7%
Специфичност	67.3%
Оптимална гранична вредност	190.0 pg/ml

У испитиваној популацији преоперативни серумски нивои Н–темниналног натриуретског пептида могу да буду маркер за постоперативни морталитет у чијој су основи кардиолошке компликације. У нашој серији случајева гранична вредност (cut-off) је 190,0 pg/ml са сензитивношћу 85,7 %, и специфичношћу 67,3%.

Графички приказ AUROC анализе за Н – темнинални пронатриуретски пептид показује Графикон 4.



Графикон 4. Графички приказ AUROC анализе преоперативних серумских вредности Н – темниналног проможданог натриуретског пептида у предикцији морталитета

4.3.9. Преоперативне вредности високосензитивног тропонина Т у предикцији периоперативних кардиоваскуларних смртних исхода

У испитиваној популацији просечна вредност високо сензитивног тропонина Т изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 3.3 (3.3 – 8.6) ng/L.

У групи преживелих просечна вредност високо сензитивног тропонина Т изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 3.2 (3.0 – 7.9) ng/L, а у групи умрлих 11.9(8.7 – 42.30) ng/L.

Разлика средњих вредности високо сензитивног тропонина Т и припадност групи (умрли, преживели) је статистички значајна ($p = 0.001$; Mann-Whitney U Wilcoxon тест), као што је приказано у Табели 63.

Табела 63. Преоперативне вредности Високо сензитивног тропонина Т и постоперативни смртни исходи

Вс – ТнТ ** (ng/L)	Сви Број(%) 212 (100.0)	Преживели Број(%) 205 (96.2)	Умрли Број(%) 7 (3.8)	p* вредност
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил	3.3 (3.0-8,6)	3.3 (3.0-7.9)	11.9 (8.7-42.3)	0.001

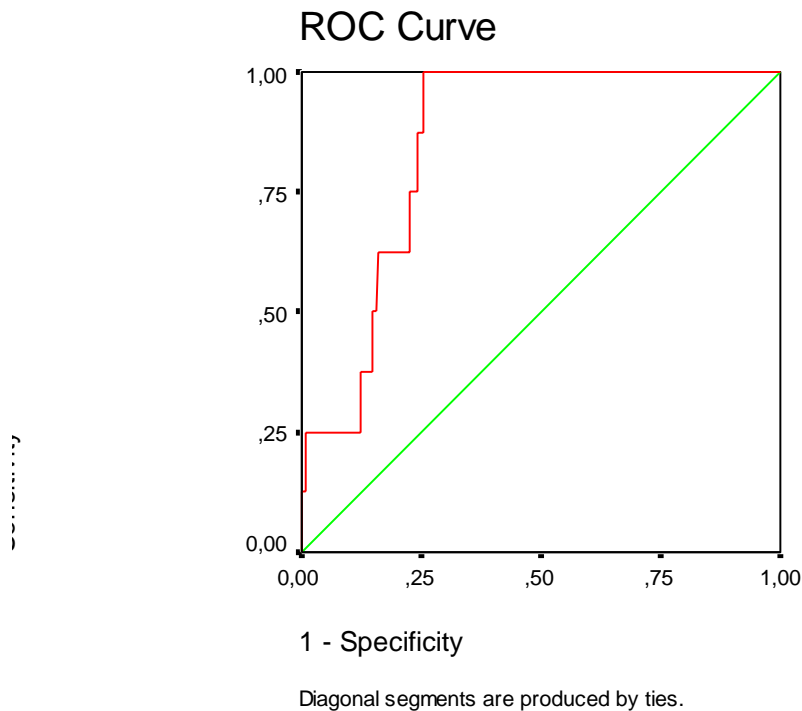
* преживели према умрлима, ** тропонин Т одређен високосензитивним тестом

Да би се испитало да ли је преоперативно одређен високо сензитивни тропонин Т добар маркер за предвиђање постоперативног кардиолошког морталитета израчунавана је површина испод криве AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) и испитивано да ли се она статисички значајно разликује од 0,5. За оптимални ниво одлучивања, граничну вредност (cut-off), узима се она вредност високо сензитивног тропонина Т за коју је производ сентитивности и специфичности максималан. Резултате AUROC анализе за преоперативно мерене вредности високо сензитивног тропонина Т у циљу предикције постоперативног морталитета приказује Табела 64, а графички приказ AUROC анализе за високо сензитивни тропонина Т приказује Графикон 5.

У испитиваној популацији преоперативни нивои Високо сензитивног тропонина Т могу да буду маркер за појаву постоперативног смртног исхода узркованог кардиолошким компликацијама. У нашој серији случајева гранична вредност (cut-off) је 8.6 ng/L са сензитивношћу 85.7 %, и специфичношћу 77.6 %.

Табела 64. Резултати AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) анализе за Високо сензитивни тропонин Т у предикцији постоперативног морталитета узрокованог срчаним компликацијама

Површина испод AUROC криве	0.869
р вредност	0.001
Сензитивност	85.7%
Специфичност	77.6%
Оптимална гранична вредност	8.6 ng/L



Графикон 5. Графички приказ AUROC анализе преоперативних вредности високо сензитивног тропонина Т у предикцији постоперативног срчаног морталитета

4.3.10. Периоперативни смртни исходи и преоперативне вредности креатинина и хематолошких параметара

У испитиваној популацији просечна вредност креатинина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 79.6 (71.6 – 97.2) $\mu\text{mol/L}$. У групи преживелих пацијената просечна вредност креатинина изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 79.6 (70.8 – 97.3) $\mu\text{mol/L}$, а у групи умрлих

пацијената 70.8 (61.9 – 150.4) $\mu\text{mol/L}$. Припадност групи (преживели, умрли) и серумске вредности креатинина су независни ($p = 0.898$; Mann Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 65.

Табела 65. Преоперативне вредности креатинина, хемоглобина, леукоцита и тромбоцита и постоперативни морталитет

Параметар	Сви Број(%) 212(100.0)	Преживели Број(%) 205(96.7)	Умрли Број(%) 7(3.3)	p^* вредност
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)				
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	79.6 (71.6-97.2)	79.6 70.8-97.3	70.8 61.9-150.4	0.898
Хемоглобин (g/L)				
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	132.0 (122.0-141.0)	132.0 (122.0-141.0)	128.0 (119.0-149.0)	0.920
Леукоцити (бр.х $10^9/\text{L}$)				
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	6.7 (5.5-8.1)	6.7 (5.5-8.1)	7.3 (6.7 – 9.8)	0.199
Тромбоцити (бр.х $10^9/\text{L}$)				
Медијана (25-ти и 75-ти перцентил)	245.0 (207.0-300.5)	245.0 (207.0-294.5)	270.0 (193.0-356.0)	0.489

* група преживелих према групи умрлих пацијената

У испитиваној популацији просечна вредност хемоглобина у периферној венској крви изражена као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износила је 132.0 (122.0 – 141.0) g/L. У групи пацијената који су преживели просечна вредност хемоглобина износила је 132.0 (122.0 – 141.0) g/L, а у групи умрлих 128.0 (119.0 – 149.0) g/L. Припадност групи (умрли, преживели) и концентрација хемоглобина у периферној венској крви су независни ($p = 0.920$; Mann Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 65.

У испитиваној популацији просечан број леукоцита у периферној венској крви изражен као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износио је $6.7 \times 10^9/\text{L}$ (5.5 – 8.1) $\times 10^9/\text{L}$. У групи преживелих просечан број леукоцита у периферној венској крви износио је $6.7 \times 10^9/\text{L}$ (5.5 – 8.1) $\times 10^9/\text{L}$, а у групи умрлих $7.3 \times 10^9/\text{L}$ (6.7 – 9.8) $\times 10^9/\text{L}$. Припадност групи (умрли, преживели) и просечан број леукоцита у периферној венској крви су независни ($p = 0.199$; Mann Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 65.

У испитиваној популацији просечан број тромбоцита у периферној венској крви изражен као медијана и 25-ти и 75-ти перцентил износио је $245.0 \times 10^9/\text{L}$ (207.0 – 300.5) $\times 10^9/\text{L}$. У групи преживелих просечан број тромбоцита у периферној венској крви износио је $245.0 \times 10^9/\text{L}$ (207.0 – 294.5) $\times 10^9/\text{L}$, а у

групи умрлих $270.0 \times 10^9 /L$ ($193.0 - 356.0$) $\times 10^9 /L$. Припадност групи (умрли, преживели) и просечан број тромбоцита у периферној венској крви су независни ($p = 0.489$; Mann Whitney U Wilcoxon тест), што је приказано у Табели 65.

4.3.11. Медикаментна кардиолошка терапија и периоперативни кардиоваскуларни смртни исходи

Заступљеност различите преоперативне терапије и њена удруженост са постоперативним кардиолошким морталитетом приказана је у Табели 66.

Преоперативно антитромбоцитну терапију је имало 67 (31.6%) испитаника и то 63 (30.7%) у популацији преживелих и 4 (57,1%) у популацији умрлих. Преоперативно узимање антитромбоцитне терапије и припадност групи (преживели/умрли) су независни ($p = 0.113$; χ^2 - тест).

Бета блокаторе је преоперативно узимало 90 (42.5%). Један пацијент је у групи умрлих је лечен бета блокаторима што је износило 14.3%. Преосталих 89(43.3%) пацијената који су узимали бета блокаторе су преживели постоперативни период хоспитализације. Терапија бета блокаторима и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 0.142$; χ^2 - тест), као што је приказано у Табели 66.

Табела 66. Преоперативна фармаколошка кардиолошка терапија и постоперативни морталитет

Фармаколошка терапија	Сви Број(%) 212(100.0)	Преживели* Број(%) 205(96,7%)	Умрли** Број(%) 7(3,3%)	p† вредност
Анти тромбоцитни лекови †	67 (31.6)	63 (30.7)	4 (57.1)	0.113
Бета блокатори	90 (42.5)	89 (43.4)	1 (14.3)	0.142
АЦЕИ‡ и/или АТБ§	130 (61.3)	124 (60.5)	6 (85.7)	0.489
Диуретици	42 (19.8)	38 (18.5)	4 (57.1)	0.051
Нитрати	53 (25.0)	48 (23.4)	5 (71.4)	0.004
Перорални антикоагуланти	6 (2.8)	6 (2.9)	0 (0.0)	1.000

† група умрлих према групи преживелих, ‡ ацетилсалицилна киселина и/или клопидогрел, † Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, § блокатори ангиотензинских рецептора

Инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима и блокаторима ангиотензинских рецептора у преоперативном и периоперативном периоду лечено је 130(61.3%) испитаника. У групи умрлих овим лековима је лечено 6(85.7%) испитаника, а у групи преживелих пацијената 124(60.5%) испитаника. Терапија инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима и блокаторима ангиотензинских рецептора и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 0.489$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 66.

Диуретску терапију је у испитиваној популацији имало 42 (19.8%) испитаника. У групи умрлих овим лековима је лечено 4 (57.1%) испитаника, а у групи преживелих 38 (18.5%) испитаника. И поред тога што су испитаници у групи умрлих готово 3 пута чешће у терапији имали диуретике у односу на пацијенте у групи преживелих, терапија диуретицима и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 0.051$; χ^2 - тест), што је приказано у Табели 66.

Потребу за терапијом нитратима у нашој групи испитаника имало је 53 (25.0%) испитаника. У групи преживелих пацијената нитрате је узимало 48(23.4%), а у групи умрлих 5(71.4%) испитаника, што значи да је потреба за терапијом нитратима исказана процентима била у групи умрлих готово трострука у односу на групу преживелих пацијената Терапија нитратима и припадност групи (или преживели или умрли) су зависни ($p = 0.004$; χ^2 - тест), као што је приказано у Табели 66.

Пероралну антикоагулантну терапију у целокупној испитиваној популацији је имало 6 (2.8%) испитаника. Нико од болесника који су преоперативно узимали оралне антикоагуланте није умро. Терапија пероралном антикоагулантном терапијом и припадност групи (са компликацијама и без компликација) су независни ($p = 1,000$; χ^2 - тест), као што је приказано у Табели 66.

4.3.12. Хируршке процедуре и периоперативни смртни исходи

Расподела пацијената у односу врсту испољеног хируршког морбидитета и класе ризика према актуелним водичима добре клиничке праксе за предузете хируршке процедуре и опсервиран број преживелих и умрлих пацијената приказани су у табелама 67 и 68.

Ни један пацијент, како смо и очекивали, није умро након хирургије дојке и штитњаче (Табела 67). У нашем узорку било је 56(26.4%) оперисаних овим типом хируршких процедура (Табела 68). Ради се о операцијама које су према актуелним водичима припадају операцијама са малим ризиком за појаву тешких постоперативних кардиолошких компликација, укључујући и смртни исход (Табела 68).

Табела 67. Расподела пацијената према типу хируршких процедура и периоперативна смртност

Тип хирургије	Сви број (%) 212(100.0)	Преживели број (%) 205(96.7)	Умрли број (%) 7(3.3)
Абдоминална	107 (50.5)	104 (50.7)	3 (42.9)
Васкуларна	27 (12.7)	25 (12.2)	2 (28.6)
Неурохируршка	13 (6.1)	11 (5.4)	2 (28.6)
Торако-пулмонална	9 (4.2)	9 (4.4)	0 (0.0)
Хирургија дојке	32 (15.1)	32 (15.6)	0 (0.0)
Хирургија штитњаче	24 (11.3)	24 (11.7)	0 (0.0)

Операцијама средњег ризика за појаву тешких кардиолошких компликација, укључујући и смртни исход, припадало је 135(63.7%) оперативних процедура и у овој групи налазиле су се све интреперитонелане абдоминалне, један део васкуларних, све неурохируршке и све торако-пулмоналне операције (табеле 67 и 68). У овој групи умрло је 5 пацијената, што је 2.3% када се посматра целокупни узорак испитиване популације, односно 3.7% када се посматра само узорак оперативних процедура са умереним ризиком. Ако посматрамо само групу умрлих, онда је 71.4% оперисаних и постоперативно умрлих пацијената оперисано средњеризичним оперативним процедурама (Табела 68).

Табела 68. Ризичност процедура и периоперативна смртност

Ризичност процедуре	Сви број (%) 212(100.0)	Преживели број (%) 205(96.7)	Умрли број (%) 7(3.3)
Низак**	56 (26.4)	56 (27.3)	0 (0.0)
Средњи†	135 (63.7)	130 (63.4)	5 (2.3) (3.7) (71.4)
Висок‡	21 (9.9)	19 (9.3)	2 (0.9) (9.5) (28.6)

**Хирургија дојке и штитњаче; † абдоминалне, један број васкуларних, неурохируршке и торако-пулмоналне; ‡ васкуларне процедуре

Високоризичним оперативним процедурама, које су све припадале домену васкуларне хирургије, оперисан је 21(9.9%) болесник. У овој групи су умрла 2 оперисана пацијента, што износи 0.9% када се посматра целокупна испитивана популација, односно 9.5% када се посматра само узорак високоризичних оперативних процедура. Ако посматрамо само групу умрлих, онда је 28.6% оперисаних и постоперативно умрлих пацијената оперисано високоризичним оперативним процедурама (Табела 68).

4.3.13. Лијев индекс и појединачна анализа постоперативно умрлих болесника

Резултати дескриптивне статистике који су у вези са Лијевим индексом, односно Лијевим класама ризика приказани су у Табели 69. У овој табели је приказан број смртних исхода у групама са растућим Лијевим индексом, односно њихов проценат у класама ризика по Лију. Последња колона Табеле 69. приказује процењен, вероватни, ризик за велике непожељне кардиоваскуларне догађаје. Он укључује и ризик за смртни исход који су аутори (Lee и сарадници) добили у својим истраживањима за пацијенте са сличним карактеристикама у односу на оперисане ризикофакторе заступљене у Лијевом индексу.

Табела 69. Расподела морталитета према Лијевом индексу, Лијевим класама ризика и теоријски процењени ризик за појаву фаталних периоперативних компликација

Лијев индекс	Лијеве класе ризика	Сви број	Умрли број	Умрли %	Процењени ризик по Лију
0	I	60	1	1.7 %	0.4 %
1	II	120	1	0.8 %	0.9 %
2	III	28	4	14.3 %	6.6 %
≥ 3	IV	4	1	25.0 %	11 %

4.3.13.1. Лијева класа I и анализа смртних исхода

У групи од 60 испитаника који су имали Лијев индекс 0 или припадали Класи I по Лију, умро је 1 пацијент што износи 1.7%. Предвиђени ризик према Лију за појаву великих срчаних компликација које могу довести до смрти у овој класи је око 0.5 %.

Смртни исход се догодио после неурохируршке операције – екстирпације менингеома церебралног фалкса локализованог фронтотријетално десно у жене од 76 година која је више година лечена од бронхијалне астме и повишеног крвног притиска. Током операције јевила се асистолија и продужена кардиоваскуларна ресусцитација након евакуације хематома због интрацеребралне хеморагије на месту екстирпираних менингеома. У постоперативном периоду јавила се резистентна хипотензија која је условила генерализовану исхемију органа, укључујући и срце. Непосредни узрок смрти била је исхемијска лезија миокарда типа поп Q инфаркта, на основу пораста кардиоспецифичних ензима.

4.3.13.2. Лијева класа II и анализа смртних исхода

У групи која је имала 120 испитаника и која је обухватала болеснике са Лијевим индексом 1, који одговара класи ризика II, постоперативно је умро 1 пацијент што износи 0.8%. Предвиђени ризик за појаву компликација у овој класи које могу условити смртни исход према Лију је око 1.3%.

Умрла је болесница у 67-ој години после **тоталне колектомије и илео-ректалне анастомозе Л-Т и лимфаденектомије у сливу доње мезентеричне вене** због дифузне попилозе колона и малигних неоплазми сигмоидног колона и цекума. Пацијентиња је преоперативно лечена од лаког облика бубрежне слабости са вредностима креатинина које су преоперативно биле испод 178 $\mu\text{mol/L}$, имала је ограничену функционалну резерву (NYHA III и CCS класификацији II и Duke Activity Status Index мањи од 4).

У току операције јавила се малигна аритмије - репетитивна вентрикулска тахикардија која је купирана антиаритмиком. У непосредном постоперативном периоду пацијенткиња је добила атријалну фибрилацију и испољила знаке тешке срчане слабости, која је била резистентна на терапију. Дошло је до појаве израженије реналне слабости, генерализованих отока са тешком хипоалбуминијемиија и електролитним дисбалансом. Седмог дана хоспитализације јавила се субфебрилност која је узрокована локалном инфекцијом оперативног места, а пацијенткиња је умрла у тешкој срчаној слабости.

4.3.13.3. Лијева класа III и анализа смртних исхода

У групи од 28 испитаника који су имали Лијев индекс 2, што одговара Лијевој класи ризика III умрло је 4 пацијента, што је 14.3% од укупног броја пацијената у овој групи, односно класи ризика. Предвиђени ризик за појаву компликација, укључујући и смртни исход према Лију у овој Класи ризика је око 3.6%.

Умрли пацијенти су:

1. Особа женског пола у 63-ој години живота, која је у анамнези имала **инфаркт миокарда**, атријалну фибрилацију са апсолутном аритмијом комора, хроничну опструктивну болест плућа, редукован функционални статус (NYHA II, Duke Activity Status Index мањи од 4) и била је активни пушач дувана. Њој је **урађена лева хемиколектомија са ампутацијом ректума по Miles-u** због малигнитета ректума. Умрла је од исхемијске лезије миокарда типа NSTEMI развивши конгестивну срчану слабост.

2. Мушкарац у 65-ој години живота, који је анамнестички лечен од дугогодишње хипертензије и **инфаркта миокарда**, а имао је и карцином простате који је метастазирао у ретроперитонеалне лимфне жлезде и кости. Преоперативно је имао редуковану функционалну резерву (NYHA 3 и CCS 2 и Duke Activity Status Index испод 4). Њему је урађена **ретроградна холецистектомија и холедохотомија са Т дренажом холедохуса** због механичког иктеруса узрокованог парцијалном опструкцијом дуктуса холедохуса. Умро је од срчане слабости, а у постоперативном периоду развиласе и бубрежна слабост;

3. Мушкарац у 56-ој години живота који је у анамнези имао **мождани удар**, артеријску хипертензију, хиперлипидемију, периферну артеријску болест, инсулинонезависни тип шећерне болести, редукован Duke Activity Status Index и позитивну породичну анамнезу за кардиоваскуларни морбидитет. Код њега је **ресекцирана анеуризма абдоминалне аорте**. Пацијент је у другом постоперативном дану добио акутни инфаркт миокарда дијафрагмалне локализације. Инфаркт је био без типичних ангинозних тегоба, али се карактерисао израженом хемодинамском и електричном нестабилношћу и јасним електрокардиографским променама некрозе и лезије дијафрагмалног срчаног зида као и типичном динамиком раста кардиоспецифичних ензима. Пацијент је умро у срчаном застоју - електричној активности без пулса, која се терминализовала асистолијом упркос кардио-респираторној ресусцитацији;

4. Особа женског пола у 59-ој години живота код које је учињена краниотомија у циљу редукције интрацеребралног тумора. Пацијентиња је у анамнези имала **срчани удар**, реваскуларизована је два пута, први пут аорто-коронарним премошћавањем 12 година пре актуелне операције и перкутаном коронарном ангиопластиком са имплантирањем стента 13 месеци пренеурохируршке операције. Она је боловала од **инсулин зависног типа шећерне болести**, артеријске хипертензије, имала је хиперлипидемију и

позитивну породичну наманезу за кардиоваскуларни морбидитет. Пацијентињи је месец дана пре предузете операције искључен из терапије клопидогрел (двојна антитромбоцитна терапија редукована у складу са препорукама), а пет дана пре операције ацетилсалицилна киселина као антитромбоцитни лек. У постоперативном периоду пацијенткиња је добила инфаркт миокарда, од кога је умрла, а који је био последица тромбозе стента.

4.3.13.4. Лијева класа IV и анализа смртних исхода

У четвртој, највишој, Класи ризика по Лију, која одговара Лијевом индексу који је једнак или већи од 3, било је 4 пацијента, од којих је 1 умро, што износи 25%. Предвиђени ризик за појаву великих непожељних кардиолошких догађаја, укључујући и смртни исход у овој Класи ризика по Лију је око 11%.

Умро је пацијент у 56-ој години живота кога је учињено **аорто-бифемолано супраингвинално премошћавање**, а у анамнези је имао **срчани удар, церебро-васкуларни инсулт**, периферну артеријску болест, артеријску хипертензију, био је гојазан и имао редукован функционални капацитет (NYHA III, CCS II, Duke Activity Status Index мањи од 4).

У другом постоперативном дану дошло је до појаве хемодинамске нестабилности узроковане гастроинтестиналним крвављењем и појавом мелене.

Упркос енергичном лечењу анемије трансфузијама крви и инхибиторима протонске пумпе истовремено је дошло до појаве акутног инфаркта миокарда са СТ елевацијом антеросепталне локализације, те смртног исхода у петом постоперативном дану. Обдукциони налаз је потврдио да је непосредни узрок смрти некроза миокарда узрокована субоклузивном коронарном тромбозом леве десцендентне коронарне артерије. Дуоденални улкус био је прекривен коагулумима.

4.3.13. 5. AUROC анализа Лијевог индекса у предикцији постоперативних смртних исхода

Због тога што су смртни исходи у елективној хирургији ретки догађаји, што је карактерисало и ово истраживање, да би испитали да ли су различите вредности Лијевог индекса у вези са постоперативним морталитетом, учеснике студије смо сврстали у 2 групе, што је приказано у Табели 70.

У првој групи налазе се испитаници се Лијевим индексом 0 и 1, а у другој групи испитаници чији је Лијев индекс једнак или већи од 2.

У групи са Лијевим индексом 0 и 1 умрла су 2 (1.1%) пацијента, а у групи са Лијевим индексом који је једнак и већи од 2 постоперативно је умрло 5 (15.6%) пацијента. Ако се посматра само група умрлих пацијената у групи са Лијевим индексом 0 и 1 умрло је 28.6% испитаника, а у групи са Лијевим индексом 2 и 3 и већим 71.4% испитаника.

Припадност групи са Лијевим индексом 0 и 1, односно групи са Лијевим индексом 2 и већим и периоперативне компликације су зависни ($p < 0,0005$; Фишеров тест апсолутне вероватноће), што је приказано у Табели 70.

Табела 70. Лијев индекс и постоперативни морталитет

Лијев индекс (Класа)	Сви Број (%) 212(100.0)		Преживели Број (%) 205(96.7)		Умрли Број (%) 7(3.3)		p*	
0(I)	60(28.3)	180 (84.9)	59(28.9)	178 (86,8)	1(14.3)	2 (1.1) †(28.6)‡	<0,0005	
1(II)	120(56.6)		119(58.0)		1(14.3)			
2(III)	28(13.2)	32 (15.1)	24(11.7)	27 (13,2)	4(57.1)			5 (15.6) †(71.4)‡
≥ 3(IV)	4(1.9)	3(1.5)	1(14.3)					

* Лијев индекс 0,1 према Лијевом индексу 2 и већим за групу преживелих и групу умрлих

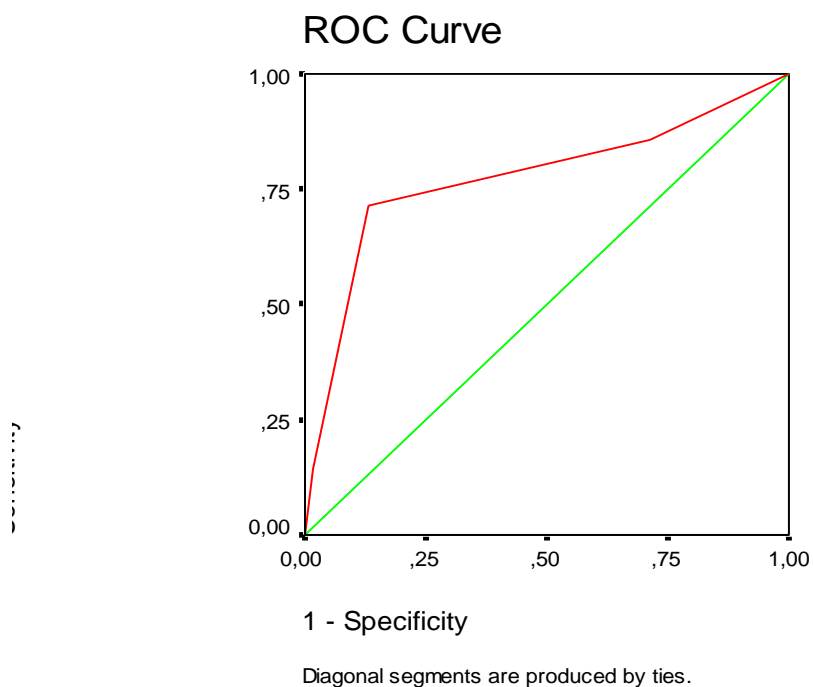
Да би смо испитали да ли је Лијев индекс добар маркер за предвиђање морталитета израчунавана је површина испод криве AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) и испитивано да ли се она статистички значајно разликује од 0.5. За оптимални ниво одлучивања, граничну вредност (cut-off), узима се она вредност Лијевог индекса за коју је производ сензитивности и специфичности максималан. Резултате AUROC анализе за Лијев индекс у предикцији морталитета приказује Табела 71.

Табела 71. Резултати AUROC (Area Under Receive Operating Characreristic Curve) анализе за Лијев индекс у предикцији смртних исхода

Површина испод AUROC* криве	0.755
p вредност	0.014
Сензитивност	71.4%
Специфичност	86.8%
Оптимална гранична вредност	1.5

* Area Under Receive Operating Characreristic Curve

Резултати AUROC анализе показују да Лијев индекс може да буде маркер за предикцију смртог исхода. Оптимална гранична вредност за предикцију морталитета у нашем истраживању је 1.5 (маркер је позитиван кад је Лијев индекс једнак или већи од 2) са сензитивношћу од 71.4% и специфичношћу од 86.8%. Графички приказ AUROC анализе показује Графикон 6.



Графикон 6. Графички приказ AUROC анализе за Лијев индекс у предикцији постоперативног морталитета

5. ДИСКУСИЈА

Упркос проналасаку нових и усавршавању старих хируршких техника свака хируршка операција скопчана са ризиком за лош исход. Осим хируршких, лошем оперативном исходу доприносе и кардиоваскуларне компликације. Оне су по учесталости на другом месту, одмах после хируршких, и чине 1/3 свих свих периперативних компликација.(23)

Наше истраживање је спроведено на 212 пацијената који су оперисани у општој, ендотрахеалној анестезији елективним некардиолошким хируршким процедурама које, према важећим водичима, носе различит степен ризика за појаву преоперативних кардиолошких компликација.

Упркос преоперативно спроведеној кардиолошкој евалуацији, по живот опасне кардиоваскуларне компликације је постоперативно имало 8(3.8 %) пацијената, а седморо од њих је умрло, што износи 3.3%.

У општој популацији која се лечи различитим елективним некардиолошким операцијама различити аутори значајно се разликују у односу на број опсервираних кардиоваскуларних компликација. Распон је од 0% до 60%.(125, 126)

Овако велика разлика у опсервираним броју постоперативних кардиоваскуларних компликација у различитим студијама, укључујући и наше истраживање, може се објаснити, пре свега, различитим критеријума за њихово дефинисање. За неке ауторе је постоперативна појава вентрикулских екстрасистола или пораст крвог притиска изнад вредности које су прихваћене као референтне периперативна компликација,(127) што није био случај у нашем истраживању. Изоловане промене СТ спојнице (депресија већа од 0,1 mV у два суседна одвода или транзитрна елевација), уколико нису биле праћене бар још једним параметром који би говорио у прилог исхемије миокарда (грудни бол, хемодинамска нестабилност и пораст биохемијских маркера лезије и некрозе миокарда), а које су се јавиле код неколицине наших пацијената, нису сматране довољно специфичним за постављање дијагнозе нестабилне ангине пекторис, јер су у опсервираним случајевима биле удружене са електролитним дисбалансом. То је разлог што у нашем истраживању није било пацијената са постоперативном нестабилном ангином пекторис. Новонасталу срчану слабост као периперативну компликацију само на основу клиничке симптоматологије и аускултаторног налаза на срцу и плућима, а без радиографског доказа кардиомегалије и плућне конгестије, ми нисмо сматрали довољним за постављање дијагнозе срчане слабости. Са друге стране, многи аутори су срчану слабост дијагностиковали без испољене клиничке симптоматологије, на основу постоперативног пораста концентрације натриуретских пептида у односу на преоперативне концентрације и због тога су они имали срчану слабост као фреквентнију постоперативну

компликацију. Током трајања нашег истраживања вредности НТ-проБНП-а нису биле доступне. Због тога су кардиоваскуларним компликацијама у овом истраживању сматрани: инфаркт миокарда (са и без елевације СТ спојнице), срчана слабост са новонасталом или радиографски погоршаном плућном конгестијом, појава атриовентрикулских блокова II степена тип Mobitz II и III степена, вентрикулска фибрилација, електрична активност срца са одсуством пулса, асистолија, кардиопулмонална ресуситација, цереброваскуларни инсулт и смртни исходи узроковани поменути компликацијама.

Постоперативни морталитет од 3.3% у нашој серији случајева је био виши у односу на постоперативни морталитет који су пријавили други аутори и који је најчешће био између 0.5 % и 2,5% (2, 3, 4, 9, 13, 23, 127, 128)

Анализом показатеља постоперативне смртности, укључујући и постоперативни морбидитет узрокован кардиоваскуларним компликацијама у индустријски различито развијеним земљама са различитим бруто националним дохотком, Weiser и сарадници су закључили да је ризик за лош исход оперативног лечења вишестуко већи у неразвијеним земљама и земљама у развоју, односно у земљама са нижим бруто националним дохотком (којима припада и Србија), у односу на оперативно лечење које се спроводи у развијеним земљама.(1)

Да би смо утврдили да ли се број смртних исхода и великих кардиолошких компликација наше испитиване популације разликује од постоперативног морталитета и кардиолошких компликација који је прихваћен као уобичајен за појединачне хируршке процедуре, сагледали смо фреквентност постоперативних компликација и морталитет са стандардизованим ризиком за њихов настанак у оквиру актуелних преопрука Европског удружења кардиолога из 2009. У њима су хируршке процедуре класификоване у односу на ризик који носе за појаву лошег исхода (смртни исход или компликације) од кардиоваскуларних догађаја у три класе ризика: операције малог, умереног и високог ризика.(49)

За операције малог ризика, којима су припадале операције дојке и штитасте жлезде у нашем узорку испитаника, периоперативне компликације (укључујући и смртни исход) очекивано је да се догоде у мање од 1% оперисаних пацијената. Реални морталитет наше испитиване популације за ову групу испитаника је био 0%, а у овој групи нису опсервиране ни велике постоперативне кардиоваскуларне компликације.

За операције умереног ризика очекиване периоперативне компликације према водичима добре клиничке праксе крећу се од 1 до 5 %, а ту су припадале све интраперитонелане, интраторакалне, неурохируршке и део васкуларних операција у нашој испитиваној популацији. Велике постоперативне кардиоваскуларне компликације имало је 3.7% пацијената и све су се окончале смртним исходом.

За операције високог ризика, у којима се очекује појава постоперативних кардиолошких компликација и смртних исхода у 5% и више, а којима су у нашем узорку припадале васкуларне операције аорте и супраингвинално артеријско премошћавање, опсервиран морталитет је у износио 9,5%, а постоперативне кардиолошке компликације су се јавиле код 14,3% оперисаних.

Узимајући у обзир наше резултате о броју тешких, по живот опасних периоперативних компликација које су резултирале и смртним исходима и упоређујући их са наводима из важећих препорука може се закључити да су оне по фреквентности биле у "дозвољеном" опсегу, односно, да се наши резултати уклапају у опште прихваћене стандарде за ризик од лошег исхода у предузетим хируршким процедурама.

Велики број одраслих пацијената који се упућују на хируршко лечење, поред основне болести због које се оперишу, болују и од неке кардиоваскуларне болести или имају факторе ризика за кардиоваскуларни морбидитет.

Познато је да у општој популацији ризик од смрти и укупни морбидитет расте са годинама живота. У нашем истраживању су учествовали пацијенти старији од 55 година, јер је познато да је животно доба изнад 55 година за мушкарце и 65 година за жене је повезано са већим ризиком обољевања од кардиовакуларних болести. И у нашем истраживањању, а у складу са подацима из литературе, нивои НТ-проБНП-а и високосензитивног Тропонин-а Т су позитивно корелирали са годинама живота наших испитаника (НТ-про БНП $r = 0.220$, $p = 0.003$, Pearson Correlation; високосензитивни ТнТ $r = 0.330$, $p < 0.0005$, Pearson Correlation).

Упркос наводима да је старије животно доба значајан предиктор периоперативних кардиолошких компликација и смртних исхода, (17, 23) ми то нисмо успели да потврдимо.

Наши резултати су у складу са актуелним ставом да године саме по себи у елективној хирургији само мало доприносе повећању периоперативног ризика за лош исход, што су добро документовали Kumar и сарадници.(13) Они су посматрали утицај година на преживљавање оперисаних пацијената на два начина, као континуално променљиво и као дихотомо обележје са пресеком на 75-ој години живота и показали да године, као континуална променљива, нису повезане са нежељеним постоперативним догађајима. Када су године посматрали као дихотому променљиву (мање од 75 и 75 и више година), пацијенти преко 75 година су имали мању учесталост нежељених кардиолошких догађаја, укључујући и смртни исход, што је уочено и у нашем истраживању.

За овако добро преживљавање старијих особа које се оперишу елективно постоји више објашњења, али у нашем случају три су најлогичнија. Прво, оперативно лечење индиковано је старијим особама само уколико је било

повезано са удаљеном прогнозом за преживљавање (нпр. у случају малигнитета); друго, старији пацијенти су били "очуваног" здравственог стања за животно доба коме су припадали и на крају, хируршке процедуре којима су лечени су, по правилу, биле мање ризичне.

Сагледавајући животно доба наших оперисаних пацијената не може се занемарити чињеница да су оперативним процедурама углавном лечени пацијенти између 65-те и 74-те године живота и да је знатно мањи број оперисаних особа које имају 75 година и више. Процент оперисаних пацијената старије животне доби у нашој групи испитаника није ни приближан проценту оперисаних у развијеним земљама за период 1994./95., а разлика је још уочљивија за 2004./2005. годину.(49) Како је тренд старења становништва у Србији присутан више деценија, ово запажање сугерише да се особе преко 75 и више година неоправдано мање лече хируршким процедурама које би, уколико би се предузеле, вероватно довеле до продужења живота старијих особа, како наводе неки аутори.(13)

Најзаступљенији фактор ризика, односно кардиоваскуларна болест у нашој испитиваној популацији, а и у субпопулацији пацијената који су постоперативно испољили кардиолошке компликације, била је артеријска хипертензија. Наше опсервације су у складу са опсервацијама других аутора о високој преваленцији артеријске хипертензије (преко 60%) у популацији старијих.(129)

Значај артеријске хипертензије као фактора ризика у популацији од 40 до 70 година најбоље се сагледава из чињенице да сваки пораст систолног артеријског притиска за 20 mmHg и дијастолног за 10 mmHg од 115/75 mmHg (оптимална вредност) до 185/115 mmHg, удвостручава ризик за кардиоваскуларни морбидитет.(130) .

Сви аутори који су истраживали кардиоваскуларне компликације у некардиолошкој хирургији покушали су да установе да ли постоји повезаност артеријске хипертензије и периоперативних кардиоваскуларних компликација.

Мета-анализа 30 опсервационих студија показала је да је хипертензија најчешћа болест пацијената који се оперишу, што је потврдило и наше истраживање, и да повећава ризик за нежељене кардиоваскуларне догађаје 1,36 пута у поређењу са нормотензивним пацијентима.(131) Аутори ове мета-анализе су нашли да постоји слаба корелација између периоперативних компликација и вредности крвног притиска које су мање од 180 mmHg за систолни и 110 mmHg за дијастолни крвни притисак. При томе, они нису навели колики је ризик за лош постоперативни исход за притиске изнад 180/110 mmHg и који су то ризици, те су закључили да је статистичка повезаност присутна и сигнификантна, али је без значајнијих клиничких импликација.

У нашој серији испитаника пацијенти без компликација су имали у просеку више артеријске притиске у односу на болеснике са компликацијама и умрле

пацијенте, али овакве наше опсервације нису у супротности са закључцима поменуте мета-анализе. Наиме, сви учесници истраживања су регрутовани за студију 6 – 8 недеља пре хирушког захвата, што значи да је било довољно времена за лечење и постизање стабилних, добро регулисаних вредности крвног притиска, знатно нижих од вредности 180/110 mmHg, те је то објашњење због чега нисмо уочили негативан утицај артеријске хипертензије на постоперативни исход.

Упркос преоперативно спроведеном лечењу, просечна вредност крвног притиска у целокупној нашој групи испитаника припадала је изолованој систолној хипертензији, што је у складу са опсервацијама поменуте мета-анализе да старије особе углавном имају овај облик хипертензије. Постоје докази да је изолована систолна артеријска хипертензија повезана са већим кардиоваскуларним морбидитетом и морталитетом пацијената који се оперишу (132, 133, 134), што ми нисмо успели да потврдимо.

И поред тога што не постоје јасни клинички докази да крвни притисци једнаки и виши од 180/110 mmHg су у вези са постоперативним кардиоваскуларним компликацијама и да одлагање операције превенира њихов настанак, у препорукама Европског удружења кардиолога се наводи да је пожељно одложити елективну операцију до регулисања крвног притиска уколико он по вредностима припада трећем нивоу артеријске хипертензије и да код таквих пацијената треба спровести преоперативну кардиолошку евалуацију.(49)

У литератури још увек постоје контроверзе у вези гојазности и периоперативних компликација. Постоје аутори који су у својим истраживањима утврдили да је гојазност статистички значајан, независан предиктор за појаву периоперативних кардиоваскуларних компликација.(135, 136)

Просечни индекс телесне масе учесника нашег истраживања припадао је категорији предгојазности, а приближно четвртина пацијената била гојазна и имала индекс телесне масе једнак и већи од 30 kg/m². Генерално посматрано, жене су имале статистички значајно више индексе телесне масе од мушкараца. Просечан индекс телесне масе пацијената са периоперативним компликацијама био је виши од просечног индекса телесне масе пацијената без компликација, а разлика је још уочљивија када се посматрају преживели и умрли пацијенти. Међутим, у оба случаја опсервиране разлике су биле без статистичке значајности, те смо ми потврдили да гојазни пацијенти немају већу склоност за периоперативни лош исход узрокован кардиоваскуларним компликацијама, што је у складу са опсервацијама из литературе.(9, 17, 137, 138, 139). Осим тога, ни један од биомаркера које смо испитивали за предикцију кардиоваскуларних компликација (НТ-проБНП, високосензитивни тропонин Т) није корелирао са ВМІ, којим смо процењивали ухрањеност наших пацијената (НТ-про БНП r = -

0.101, $p = 0.142$, Pearson Correlation; високосензитивни ТнТ $r = - 0.053$, $p = 0.445$, Pearson Correlation).

Трећина наших оперисаних пацијената је имала анамнестички хиперлипидемију. Ми нисмо успели да потврдимо опсервације других клиничких студија да је хиперлипидемија удружена са појавом постоперативних компликација, а објашњење би могло бити то што су сви пацијенти који су је имали лечени статинима најмање 6 до 8 недеља пре операције, а највећи број пацијента је ове лекове имао у редовној терапији и пре него што су укључени у студију.

Повезаност шећерне болести са појавом постоперативних кардиолошких компликација до недавно је била опште прихваћена. Lee и сарадници су у Ревидирани индекс за периоперативни срчани ризик уврстили инсулинозависни облик дијабетес мелитуса као независни предиктор за лош исход елективних некардиохируршких операција.(9) Укореењено је мишљење да преоперативна хипергликемија и већ постојеће микороангиопатске и макроангиопатске компликације дијабетеса могу да повећају ризик за постоперативне кардиолошке компликације, (140) али ове тврдње су углавном добро поткрепљене доказима за дијабетичаре који се оперишу кардиолошким операцијама.(141, 142) Насупрот њима, опсервације из студија које истражују повезаност дијабетеса и постоперативних кардиоваскуларних компликација у некардиолошкој хирургији су опречне.(143)

Више аутора указује да су морталитет и морбидитет после некардиолошких елективних операција за дијабетичаре и недијабетичаре идентичани.(144, 145, 146, 147) С друге стране, и даље постоје добро документоване тврдње да дијабетичари имају лошију прогнозу у односу на оперисане болеснике који не болују од дијабетеса.(148) Компромис између наведених мишљења су фински аутори који указују да је у њиховом истраживању дијабетес мелитус изгубио статус независног предиктора за настанак периоперативних компликација, али да је удружен са другим факторима ризика *доприносећи* у настанку периоперативног морбидитета и морталитета.(149)

Резултати нашег истраживања су у складу са подацима из литературе који указују да пацијенти оболели од шећерне болести немају већи ризик за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација. Објашњење за то је, према нашем мишљењу прво, ригорозна релугацији гликемије преоперативно, јер су сви дијабетичари, још на почетку исртаживања, у оквиру преоперативне евалуације упућивани ендокринологу који је ординирао одговарајућу терапију, а у периоперативном интрахоспиталном периоду контрола гликемије је спровођена више пута дневно и била под непосредним надзором ендокринолога. Код оперисаних дијабетичара не само да се тежило еугликемијском стању, него је оно

и постизно интензивираним режимом регулације гликемије пре, током и после хируршке интервенције.

Ми нисмо успели да потврдимо повезаност позитивне породичне анамнезе за кардиоваскуларни морбидитет и морталитет са постоперативним компликацијама и смртним исходом. Нисмо нашли ни повезаност никотинске зависности и периоперативних кардиолошких компликација, што је у складу са налазима Woltersa и сарадника,(150) мада у литератури постоје саопштења да су пушачи у већем ризику за развој свих периоперативних компликација у односу на непушаче, те да компликације нису само у вези са респираторним системом,(151) већ и са чешћом појавом периоперативног срчаног застоја, инфаркта миокарда и možданог удара.(152)

У нашем истраживању најзначајнији фактор ризика за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација била је анамнеза о коронарној артеријској болести, пре свега прележан срчани удар. У групи пацијената са инфарктом миокарда у анамнези периоперативне компликације и смртни исходи били су статистички значајно чешћи у односу групу испитаника без претходног инфаркта у анамнези. При томе, реваскуларизовани пацијенти нису имали већи ризик за настанак периоперативних компликација од осталих. Такође, ми смо уочили да су пацијената са инфарктом миокарда у анамнези статистички значајно имали вишу средњу вредност НТ-проБНП-а и високосензитивног тропонина Т у односу на пацијенате без претходног инфаркта у анамнези.

Иако су наше опсервације у складу са подацима из литературе да пацијенти са анамнезом о инфаркту миокарда имају чешће периоперативне кардиоваскуларне компликације,(7-13) ми смо их очекивали у мањем броју, пре свега због тога што су сви пацијенти били кардиолошки детаљно евалуирани. Први корак у евалуацији била је детаљно узета анамнеза, физички преглед и преоперативно урађен дванаестоканални електрокардиограм у миру. Пацијенти који су имали анамнезу и (или) промене у дванаестоканалном ЕКГ-у упућивани су да даљу кардиолошку евалуацију. При томе, они који су имали позитиван налаз на исхемију елиминисани су са оперативне листе и упућивани на коронарографију и реваскуларизацију (кардијална хирургија или перкутана коронарна дилатација), а оперисани су само пацијенти са негативним тестовима на клинички значајну исхемију миокарда. Због тога је број опсервираних периоперативних кардиоваскуларних компликација могао је да сугерише закључак да је преоперативна кардиолошка евалуација била недовољна да детектује високоризичне пацијенте за непожељне кардиоваскуларне догађаје.

Постоје неколико хипотетичких објашњења због чега кардиолошка евалуација није идентификовала пацијенте са високим ризиком за постоперативни лош исход који је био условљен углавном срчаном лезијом.

Прво, пет од осам пацијената са постоперативним компликацијама, односно од седам пацијената који су постоперативно умрли су били у "лошој општој кондицији", а троје од њих је имало срчани удар у анамнези. Лоша општа кондиција подразумева слабу толеранцију напора, што је у вези са бржим достизањем субмаксималне фреквенције при физичком оптерећењу и прекидању теста, а без могућности да се због краткотрајног оптерећења провоцира исхемија.

Друго, познато је да се субмаксималним тестовима може открити коронарна болест срца тек када је атеросклерозом захваћено више од 75% површине попречног пресека коронарне артерије.(153) Иако је евалуација потврдила да оперисани пацијенти нису имали оклузије овог степена или веће, она није искључила да су неки од ових болесника могли имати субоклузивне промене које саме по себи нису биле довољне да доведу до клинички манифестне срчане исхемије.

Одговор на питање зашто су пацијенти са анамнезом о коронарној болести срца имали сигнификатно већи број непожељних кардиоваскуларних компликација упркос спроведеној оптималној преоперативној кардиолошкој евалуацији, добили смо анализирајући читав периоперативни период. Наиме, познато је да у периоперативном периоду постоје бројна стања која могу да доведу до непожељних кардиоваскуларних догађаја и у одсуству значајнијег преоперативног кардиоваскуларног морбидитета. Најчешће су то преоперативна анемија или анемија условљена интраоперативним крвављењем, инфламаторна реакција узрокована операцијом, хиперкоагулабилност крви, деплеција волумена са хемоконцентрацијом, хиперволемија изазвана јатрогено, хипотензивне интраоперативне епизоде, бол, периоперативни стрес.(154) Узимајући ово у обзир, реално је закључити да ни један од наших пацијената није имао критично сужење коронарних крвних судова које би само по себи могло да доведе до срчане лезије, али да је присуство неког од наведених периоперативних стања могло је да буде окидач за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација, пре свега постоперативне миокардне лезије, од које је у нашем истраживању умрло **пет** пацијената. Иста периоперативна стања могла су да доведу до погоршања постојеће или да доведу до појаве новонастале срчане слабости. "Окидаче" за настанак кардиоваскуларних компликација разјаснила је појединачна анализа периоперативног периода пацијената са компликацијама. На основу ове анализе ми смо уочили да је сценарио за настанак исхемијске лезије миокарда био различит код различитих пацијената. Конкретно, код два пацијента са инфарктом миокарда у анамнези је потврђено да је исхемијска лезија миокарда која је довела до смртног исхода узрокована оклузијом коронарних крвних судова: код неурохирушке пацијенткиње која је имала апсолутну контраиндикацију за наставак антиагрегационе терапије и код које је дошло до тромбозе стента када јој

је у периоперативном периоду укинута антиагрегациона терапија и код пацијенткиње којој је урађена лева хемиколектомија са ампутацијом ректума по Miles-у, а која је уз постојећу коронарну болест срца имала, осим бројних коморбидитета, значајан поремећај хомеостазе екстрацелуларне течности, и која је постоперативно развила субоклузивни NSTEMI, а умрла је са знацима тешке срчане слабости. И код осталих пацијената са инфарктом миокарда у анамнези, периоперативно је увек постојало стање које је преципитирало исхемију миокарда (операције са великим губитком екстрацелуларног волумена, фебрилност, гастроинтестинално кривљење са краткотрајном, али израженом анемијом). Осим тога, један пацијент са коронарном болећу у анамнези постоперативно је испољио знаке конгестивне срчане слабости.

Најкраће речено, наши резултати су потврдили опсервације других аутора да пацијенти са анамнезом о инфаркту миокарда имају статистички сигнификантно већу учесталост кардиоваскуларних компликација и да се оне упркос кардиолошкој евалуацији ипак догађају, али да је за настанак кардиоваскуларних компликација потребан *joш неки преципитирајући фактор* везан за саму хируршку процедуру или постоперативни период. У клиничким студијама са великом бројем испитаника, то долази до пуног изражаја и изгледа као да се код истих пацијената "гомилају" и кардиоваскуларне и хируршке компликације, што је и довело до закључка да су пацијенти који добију један тип периоперативних компликација у већем ризику да развију и други тип компликација(155), а што је појединачна анализа оперисаних пацијената који су имали компликације потврдила.

Насупрот доступним подацима из литературе да срчана слабост није само независни предиктор лошег исхода у елективним некардиолошким хируршким операцијама, већ и да је најзначајнија за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација,(9,17, 156) резултати нашег истраживања то нису потврдили. Постоје снажни докази о удружености овог фактора ризика са лошим исходом у постоперативном периоду и то не само за болеснике који се оперишу високоризичним хируршким процедурама,(5, 6) већ и за пацијенте који се оперишу мање ризичним процедурама, а који имају клинички стабилну срчану слабост.(157)

У нашем истраживању *непосредно преоперативно* клиничке, ехокардиографске и радиографске знаке срчане слабости је имало око 5% испитаника. Пацијенти са присутним знацима срчане слабости у нашем истраживању нису имали већи број кардиоваскуларних компликација у поређењу са пацијентима без присутних знакова срчане слабости, што није усамљена опсервација у литератури.(158) Постоји више објашњења за њихово добро преживљавање у оквиру ове студије Прво, са операционе листе су елиминисани

сви пацијенти са тешком и резистентном на лечење срчаном слабошћу, то јест, оперисани су само пацијенти код којих је енергичним и упорним лечењем током преоперативног периода постигнута "оптимална" компензација и хемодинамска стабилност. Друго, пацијенти са срчаном слабошћу оперисани су по правилу ниско и умерено ризичним операцијама, изузев једног пацијента, који је оперисан високоризичном операцијом, а који је постоперативно испољио кардиолошку компликацију – погоршање постојеће срчане слабости. Треће, обзиром да се радило о познатом морбидитету са познатим ризиком од лошег исхода, ови пацијенти су били под интензивнијим медицинским надзором у односу на пацијенте без присутних знакова срчане слабости.

Познато је да је умањена функционална способност један од главних предиктора за појаву периоперативних компликација.(159, 160, 161, 162, 163) Основна сврха преоперативне процене функционалног стања је да се предвиди могућност појединца да повећа испоруку кисеоника, сходно повећаним метаболичким захтевима који постоје у оперативном и постоперативном периоду.

Ми смо за процену функционалног стања користили неколико класификација: Њујоршку класификацију кардиоваскуларних болесника, која се у литератури наводи као базична за процену тежине срчане слабости,(123) Функционалну класификацију Канадског кардиолошког удружења за процену тежне ангинозних тегоба(122) и Duke индекс активности(45).

У нашем истраживању највећи број оперисаних пацијената (72.2%) припадао је NYHA I функционалној класи, што значи да нису имали умањен функционални капацитет. Преостали оперисани пацијенти припадали су NYHA II – 26.4%, а свега 1.4% трећој класи NYHA класификације. Како се радило о елективној хирургији, ни један оперисани пацијент није припадао четвртој NYHA функционалној класи.

Ми смо потврдили наводе из литературе да су пацијенти са смањеном функционалном способношћу процењеном преко NYHA класификације статистички значајно чешће имали постоперативне компликације које су резултирале и смртним исходима у односу на пацијенте који су имали неумањену функционалну способност (8.5% : 2% за компликације и 6.8% : 2% за смртне исходе). Осим тога, уочили смо да су нивои NT-проБНП-а и високосензитивног тропина Т били у вези са функционалном способношћу пацијената процењеном овом класификацијом. Просечне преоперативне вредности оба биомаркера биле су више у групи пацијената са смањеном функционалном способношћу процењеном овом класификацијом у односу на пацијенте без умањене функционалне способности.

Иако је NYHA класификација опште прихваћена у градацији умањења функционалних способности кардиоваскуларних пацијената, лекарима је често био проблем да детерминишу умањење функционалне способности испитаника,

посебно за припадност класама II и III. Разлог за то је, према нашем мишљењу, једним делом био у вези са објективном немогућношћу пацијената да препознају своја ограничења, а другим делом у вези са минимизирањем тегоба и мотивом да се што извесније, што пре и без додатних испитивања оперишу.

Због тога смо у оквиру овог истраживања свим пацијентима одредили метаболички еквивалент (MET) на основу Duke индекса активности (Duke Activity Status Index – DASI), тј. прихватили смо његову модификацију која је одговарала нашим потребама.(49) Предност ове класификације је у томе што су питања у њој о интензитетима физичке активности конкретна и детерминишу конкретне одговоре.

Више аутора је потврдило добру колерацију између Duke индекса активности и максималне потрошње кисеоника у преоперативном периоду.(164) Модификована верзија у овом истраживању је функционално стање посматрала као дихотомо обележје - или добро или лоше. Функционално лоше стање подразумевало је MET мањи од 4. Добрим функционалним општим стањем сматран је MET 4 и већи. (49)

Око 20% учесника истраживања било је у функционално лошем стању и ови пацијенти су статистички значајно имали чешће постоперативне кардиолошке компликације и смртне исходе у поређењу са пацијентима који су били у функционално добром стању, што је у складу са налазима из литературе.(45, 165) Такође, просечне преоперативне вредности оба биомаркера биле су више у групи пацијената са лошим функционалним стањем процењеним овим индексом у односу на пацијенте са функционално добрим стањем.

У нашем истраживању класе које градирају тежину ангинозних тегоба према класификацији Канадског удружења кардиолога нису биле удружене са чешћом појавом периоперативних компликација и смртних исхода. Најлогичније објашњење за ову опсервацију је да болови у грудима које су пацијенти описивали као ангинозне су највероватније одражавали другу патологију, а не коронарну болест. У прилог овој тврдњи говори чињеница да су учесници нашег истраживања преоперативно били кардиолошки евалуирани и да су оперисани само они који нису имали клинички значајно умањење коронарне резерве. Осим тога, сви пацијенти са анамнезом о коронарној болести су имали, у складу са актуелним препорукама, медикаментну антиангинозну терапију која, према наводима из литературе допринеси редукацији ангинозних тегоба и периоперативних компликација.

Из литературе је познато да је дванаестоканални електрокардиограм у миру најчешћи дијагностички тест у медицини, а преоперативни електрокардиограм је најчешћи кардиоваскуларни дијагностички тест преоперативно.(166, 167)

Међутим, још увек постоје контроверзе о значају преоперативног електрокардиограма у миру у предикцији периоперативних компликација.

Иделани преоперативни скрининг тест требало би да буде јефтин, да има високу позитивну и негативну предиктивну вредност, да пружа *додатне информације* од оних које су већ садржане у историји болести или физичком прегледу и да мења или модификује поступке у преоперативном периоду који ће се предузети у циљу спречавања кардиоваскуларних компликација.(168, 169)

Резултати наше студије су показали да је приближно трећина испитаника имала измењене електрокардиограме, што је у складу са опсервацијама систематског прегледа Munro-а и сарадника.(170) Бројне епидемиолошке студије су показале удруженост патолошког електрокардиограма и повећаног ризика од кардиоваскуларног морталитета у општој популацији.(171) Сви наши пацијенти са испољеним кардиоваскуларним компликацијама имали су патолошке електрокардиограме. Са дуге стране, сви пацијенти са патолошким електрокардиограмима имали су 11.1% кардиоваскуларних компликација, а преостали пацијенти су упркос измењеним електрокардиограмима били без периоперативних компликација.

Резултати овог истраживања су показали да су пацијенти са великим периоперативним компликацијама, које су готово све окончале смртно, статистички значајно имали Q зубац и алтерације СТ спојнице у односу на пацијенте који су преживели операцију, односно нису имали велике периоперативне компликације, што су запажања и других аутора(172, 173). Међутим, како су одступања од нормалног електрокардиографског налаза чешћа у старијем животном добу, актуелни став је да је патолошки електрокардиограм повезан са великим кардиоваскуларним периоперативним догађајима, али да нема значај независног предиктора за настанак периоперативних компликација. То је разлог што се у литератури указују на несврсисходност рутинског преоперативног електрокардиограма као скрининга за постоперативну миокардну исхемију, која је најфреквентнија кардиоваскуларна периоперативна компликација. (48,174).

Уобичајено је да се пацијенти са измењеним физичким налазом на срцу (мукли или акцентовани срчани тонови, присуство шума) или симптоматологијом која указује на срчане болести преоперативно упућују на ехокардиографски преглед, јер је он лако доступан, неинвазиван, у организам се не уносе радиоактивни изотопи, нити се пацијент излаже радијацији.(175) Овај преглед пружа увид у глобалну систолну функцију срца, присуство дијастолне дисфункције, квантификује тежину валвуларних мана и пружа добар увид у сегментну покретљивост срчаних зидова, посебно код пацијената са претходним инфарктом миокарда.

Ехокардиографски преглед је урађен код свих учесника истраживања и осим два пацијента која су по учињеном ехокардиографском прегледу елиминисана са оперативне листе због хемодинамски значајних стеноза аортног

ушћа, сви остали пацијенти су имали ехокардиографски налаз који према процени ехокардиографисте није сугерисао лош периоперативни исход.

Резултати наше студије су показали да није било статистички значајне разлике у појави периоперативних компликација и смртних исхода код пацијенти са измењеним ехокардиографским налазом у односу на пацијенте који су имали уредан ехокардиографски налаз. Наши резултати су индиректно потврдили закључке истраживања Wijesundera и сарадника, да информације које нам пружа преоперативна ехокардиографија не утичу на боље преживљавање пацијената у односу на оперисане без ехокардиографског налаза.(176) Аутори наводе да преоперативна ехокардиографија у миру може чак погоршати периоперативни исход и то на више начина. Када је ехокардиографски налаз уредан може се потценити оперативни ризик због изостанка сегментних испада контрактилности у миру – дакле, дијагностичка процедура се не може сматрати скринингом за субоклузивне промене коронарних крвних судова. Када је налаз ехокардиограма патолошки, најчешће граничан у односу елиминишући сугерисан у препорукама, може условити "брисање" пацијената са операционе листе, одлагања операције и предузимања нових дијагностичких и терапијских процедура. Свако одлагање хируршке операције ризик је за напредовање основне болести или компликација које се могу јавити због њеног погоршања са настанком измењених услова који елективну хирургију могу да преведу у хитну, што онда носи већи ризик за настанак компликација.(13, 177). Због наведеног су све присутнија питања која се односе на реевалуацију стандардних протокола у преоперативној евалуацији и несврсносног оптерећење кардиолога великим бројем формалних преоперативних консултација и ехокардиографских прегледа.(178)

Тежња за стандардизацијом кардиоваскуларног оперативног ризика довела је до настанка бодовних система за процену периоперативног ризика. Било их је више, али је само Лијев ревидирани индекс публикован 1999. године до сада издржао суд клиничке праксе и због добрих резултата у предикцији, своје једноставности и опште прихваћености, 2007. године је интегрисан, уз одређене модификације, у постојеће водиче који се баве овом проблематиком.

На основу преоперативно израчунате вредности Лијевог индекса, упркос спроведеној кардиолошкој евалуацији, наши пацијенти су имали кардиоваскуларне компликације и оне су се догодиле у свакој од постојеће четири класе ризика.

Ми смо потврдили да постоји статистички значајна веза између растућих Лијевих класа ризика са једне стране и периоперативних компликација и смртних исхода са друге стране, што је у складу са истраживањима других аутора.(42)

Међутим, наши резултати су показали да су готово за сваку класу ризика опсервиране периоперативне компликације и смртни исходи били учесталији у односу на наводе из литературе, што је постало предмет даље наше анализе.

Више аутора је указало да када се када се изводе закључци за херетогену групу некардијалне хирургије која обухвата широк спектар операција, од којих су најзаступљеније операције са умереним и ниским ризиком за појаву периоперативних компликација, изгледа да је пресудно за добро закључивање да испитивани узорак буде што већи.(179) То би значило да је у нашем случају за настанак разлика између опсервираних и хипотетичких компликација по Лију *једним делом* одговорна малобројност наше испитиване популације. Наиме, периоперативне кардиоваскуларне компликације су ретки догађаји и када се догоде у малом узорку испитаника, онда је њихова заступљеност, исказана релативним бројевима, висока. Ово објашњење је очигледно за нашу IV класу ризика по Лију која је имала свега 4 болесника и у којој је смрт једног пацијента условила периоперативну смртност од 25%.

Осим тога, статистичари оправдано указују да информација коју добијамо из Лијевог индекса није процењен ризик за појединачног, конкретног, пацијента, већ за групу боленика са сличним или истим здравственим профилем. Из израчунатог Лијевог индекса ми само можемо да предвидимо да ће се у групи пацијената који имају исти број Лијевих фактора ризика, кардиолошка компликација *можда* догодити (у хипотетичком распону збирно за све групе од 0 до 11%), али не можемо тврдити да ће се она стварно десити код конкретног пацијента. Због тога се бодовни системи овог типа називају моделима за преоперативну стратификацију ризика код некардиолошких хируршких *интервенција*.(180)

Да би смо утврдили који су још разлози утицали на појаву опсервираних разлика у појави лошег постоперативног исхода у готово свим Лијевим класама у нашем и оригиналном истраживању, болесници код којих су се јавиле компликације, а које су по правилу доводиле до смртог исхода, постали су предмет појединачне анализе.

Ми смо закључили да нетачно процењен ризик коришћењем Лијевог скорана није настао због апроксимације да сви ризикофактори који су у њему садржани носе исти број бодова, већ због нереалности да су *искључиво* интраторакалне, интраабдоминалне и супраингвиналне васкуларне операције скопчане са ризиком за појаву кардиолошких компликација. У класама I и III по Лију периоперативне компликације, које су се окончале смртно, догодиле су се после неурохируршких операција. У изворном Лијевом истраживању није било ни једне неурохируршке операције, те та врста операције, напосто, није ни бодована као операција са ризиком. Због тога су се два наша пацијента наша у нижим класама ризика и "оптеретила" ове (ниже) класе већом учесталости нежељених кардиоваскуларних догађаја.

Иако је овај аргумент кључан за објашњење због чега је ризик у нашој класи I потцењен у односу на оригинално истраживање, он само делимично

објашњава зашто је потцењен ризик у III класи. Наиме, до потцењивања ризика у III класи дошло је због апроксимације Лија да су *све* интраторакалне, интраабдоминалне и супраингвиналне васкуларне операције скопчане са *једнаким* ризиком за појаву кардиолошких компликација, што такође није реално. Два од пет пацијената у класи III су имала најризичније некардиолошке операције које су припадале домену васкуларне хирургије – ресекцију абдоминалне аортне анеуризме. У литератури се наводи да Лијев индекс потцењује појаву постоперативних компликација управо у васкуларној хирургији и то је био разлог због којег су Vertges и сарадници сугерисали да се коришћење Лијевог индекса за стратификацију ових болесника замени новим бодовним моделом, који реалније одражава постоперативни ризик у васкуларним операцијама.(181)

Сагледавајући овакве случајеве који су чести у клиничкој пракси, а који су се испојили и у релативно малом узорку испитаника какав је био наш узорак, комитет одговоран за ажурирање препорука интегрисао је Лијеве факторе ризика осим једног, и сврстао их у умереноризичну групу фактора ризика за појаву непожељног периоперативног исхода. Преостали фактор ризика који је претрпео модификацију је "високоризична хируршка интервенција" по Лију. Комитет је сагледавајући реалну удруженост различитих хируршких процедура са постоперативно насталим кардиоваскуларним компликацијама класификовао операције у три групе ризика: нискоризичне, операције умереног ризика и високоризичне операције за појаву постоперативних кардиоваскуларних компликација

AUROC (Area Under Receive Operating Characteristic Curve) анализа је у нашем истраживању била основни поступак којим је процењивана прогностичка тачност Лијевог бодовног система у предикцији периоперативних кардиолошких компликација и смртних исхода.(182) Подаци из литературе указују да се прогностичка тачност Лијевог индекса мерена на овај начин разликовала у до сада спроведеним истраживањима.(42) Ова хетерогеност је једним делом условљена различитим циљевима истраживања, јер су неки аутори користили Лијев индекс за предикцију укупног периоперативног морталитета, за шта он првобитно није био намењен.(183) Међутим, чак и када је употребљаван искључиво за предикцију постоперативних кардиолошких компликација и морталитета узрокованог њима, његова тачност је опадала када је коришћен у групи веома хомогених пацијената, где је он показао мању могућност да направи добру дискриминацију између оних који су имали кардиолошке компликације и оних који их постоперативно нису имали.(42) Зато је Лијев индекс показао своју супериорност у односу на друге коришћене бодовне моделе у "мешаној" и општој хирургији, а посебно код претходно неселектованих, кардиолошки неевалуираних пацијената, што је и логично, јер је и настао проспективном анализом такве популације. Наша група имала је карактеристике "мешане" хирургије, али су пацијенти преоперативно

евалуирани, дакле селектовани, што је довело до њене хомогенизације у односу на овај критеријум, и делом утицало на појаву опсервираних разлика у односу на Лијеву групу испитаника.

Упркос наведеним мањкавостима, резултати AUROC анализе у нашем истраживању показали су да је Лијев индекс добар клинички предиктор лошег исхода са оптималном граничном вредношћу 1.5 (маркер је позитиван кад је једнак или већи од 2) са сензитивношћу од 75.0% и специфичношћу од 87.3% за кардиоваскуларне компликације, односно са сензитивношћу од 71.4% и специфичношћу од 86.8% за смртне исходе, што је у складу са оригиналним истраживањем Лија и сарадника, али и других истраживача.(9,24,42,108)

Следеће питање везано за Лијев индекс је: како и за шта све можемо користити прогностичку информацију добијену из овог клиничког маркера?

Када се зна да је је Лијев скор који је 2 и виши удружен са клинички значајно већом појавом периоперативних кардиоваскуларних компликација и смртних исхода, већ при првом сусрету пацијента и лекара, на основу израчунатог Лијевог скорa, не само пацијентима са тегобама, већ и онима који су без икаквих тегоба, може се одредити план преоперативне евалуације. Овако процењен ризик требало би обавезно узети у обзир када се одабира најпожељни тип анестезије и најпожељнији тип хируршке процедуре за конкретног пацијента. Даље, Лијев индекс може помоћи лекару при добијању пристанка за лечење оперативном процедуром, што нужно подразумева и сагласност пацијента да пристаје на хипотетички ризик, не само од хируршких, већ и од кардиоваскуларних компликација. При томе, правилно процењен ризик од хируршке процедуре је тачка ослоњања које потпуно симетрично штити пацијента који се оперише и лекаре који учествују у његовом лечењу, посебно у случају када се периоперативно јаве кардиолошке компликације. Наравно, висок преоперативно процењен ризик је необорив аргумент у рукама лекара који се противи хируршком захвату, чак и када пацијент инсистира на оперативном лечењу.

Осим користи од процене ризика Лијевим индексом које су у вези са свакодневним *интра*институционалним клиничким радом, информације које он носи могу се користити *интер*институционално, у процени квалитета рада здравствених установа. Коришћење Лијевог индекса у ову сврху заснована је на опсервацијама да исти ризико-профил пацијената уз појаву већег постоперативног морбидитета и морталитета указује на пропусте у лечењу. Ниска гранична вредност Лијевог скорa за настанак периоперативних компликација захтева анализу узрока су довели до појаве периоперативних компликација и увођење мера за њихово спречавање, и кад се догоде, њихово боље лечење. У доступној литератури у највећем броју клиничких студија Лијев индекс 2 је гранична вредност за појаву периоперативних компликација,(42) што је потврдило и наше истраживање.

Ако је тачно да су се хируршке технике значајно усавршиле током протеклих деценије и ако је тачно да сада много боље лечимо пацијенте од болести које су као ризикофактори заступљене у Лијевом индексу,(184, 185, 186) поставља се питање, зашто бодовни модел настао 1999. није изгубио на актуелности, односно, зашто је и даље, упркос свим предузетим мерама, проценат периоперативних кардиолошких компликација сада и пре 10 година углавном исти за исте класе ризика, чак и у развијеним земљама?

Изгледа да је одговор на ово питање мање у вези са самим Лијевим индексом, а више у вези са осавремењеним поступцима који се користе у дијагностици срчаних болести, које су истовремено и најчешће периоперативне кардиолошке компликације. Овде се превасходно мисли на корист од високосензитивних тропонина и натриуретских пептида Б типа, чија је употреба довела до дијагностиковања раније недијагностикованих постоперативних компликација, а које у основи имају исхемијску или другим механизмима насталу лезију срца и периоперативно новонасталу или погоршану (постојећу) срчану слабост. Дакле, одржавање периоперативних компликација у истим или сличним релативним вредностима као и раније, резултанта је равнотеже постигнутих позитивних резултата у њиховом превенирању са једне стране, и сензитивнијој дијагностици када се оне испоље, са друге стране.

Употреба кардиобиомаркера у предикцији непожељних срчаних догађаја заснива се на премиси да је још у Голдмановом индексу ризика за постоперативну појаву срчаних компликација и смртних исхода преоперативна срчана слабост означена као најснажнији фактор ризика за њихову појаву, а да се коронарна болест срца налази одмах иза ње по броју додељених бодова. Чини се сасвим примереним да би биомаркери вентрикулске дисфункције и срчане лезије могли такође бити добри биомаркери у предвиђању неповољног кардиоваскуларног исхода у периоперативном периоду некардиолошких хируршких операција, обзиром да су афирмисани као предиктори лошег исхода у широком спектру кардиоваскуларног морбидитета. Други разлог за увођење биомаркера у предикцији кардиолошких компликација била је тежња да се предвиди што објективнији, *индивидуални* ризик.(187).

Када говоримо о објективној процени ризика, не сме се занемарити да су најдоступније, највише коришћене и најјефтиније дијагностичке процедуре за евалуацију (клинички преглед, радиографија срца и плућа, ехокардиографија, ергометрија) ипак оптерећене субјективношћу, јер директно зависе од процене (знања и искуства) лекара који их обавља. Овде спада делом и коронарографија, која не само да није јефтина, него је њена употреба у Србији ограничена још увек малим бројем катетеризационих лабораторија, а које су данас, углавном, у функцији збрињавања епидемије акутног коронарног синдрома.

У доступној литератури значај Б натриуретских пептида истраживан је у предикцији лошег исхода: код појаве акутног бола у грудима, (188) у инфаркту миокарда,(189) у стресом индукованој миокардној исхемији,(190) у срчаној дисфункцији у сепси,(191) као и преоперативној и постоперативној срчаној дисфункцији.(192)

Иако постоје докази да су БНП и НТ-проБНП једнако добри биомаркери за детектовање срчане дисфункције,(193) ми смо одлучили да испитамо предиктивну вредност преоперативног серумског НТ-проБНП-а из више разлога. Водећи је био тај што је он новији маркер од БНП-а и у литератури постоји мањи број клиничких студија у којима је коришћен за предикцију периоперативних непожељних догађаја у некардијалној хирургији. Одговарало нам је и то што су плазматске (серумске) концентрације НТ-проБНП-а 20 пута веће од БНП-а (јер је време полуживота НТ – проБНП – а у серуму је око 120 минута, а полуживот БНП је краћи, око 21 минута), па га је лакше квантификовати.(194, 195) Осим тога, како нивои НТ-проБНП у серуму одражавају хемодинамске промене унутар 12 часова од тренутка узимања узрока, а нивои БНП-а хемодинамске промене унутар 2 часа од узимања узрока, чинило се примереним да за предикцију лошег исхода користимо НТ-проБНП, јер смо завршну кардиолошку преоперативну евалуацију обављали дан пре операције, када смо и узорковали НТ-проБНП (од 12 - 18 часова пре операције). Погодовало нам је и то што је НТ-проБНП *in vitro* стабилан 48 часова на собној температури, док је БНП на истој температури стабилан током 4 до 8 часова. И на крају, *Wu* и сарадници су указали да је НТ-про БНП много сензитивнији маркер од БНП, јер је у серијском узимању показивао мање промене *референтних вредности* у односу на БНП, 196 што је било пожељно у нашем истраживању, у коме је требало *само на основу једне преоперативне вредности*, која нам је била *непозната током истраживања*, донети објективни закључак о његовој предиктивној вредности за лош исход хируршке процедуре.

За квантификацију вредности серумског Н – темниналног натриуретског пептида у нашем истраживању користили смо тест (Elecsys 2010, Roche, Mannheim, Germany) који је потпуно аутоматизован есеј за квантификацију НТ–проБНП-а у серуму или плазми. Аналитички распон теста је од 5 – 35000 pg/ml са коефицијентом варијације од 3,2 до 2,4% при концентрацијама од 175 до 4962 pg/ml.

У нашој испитиваној популацији просечна преоперативна вредност серумског НТ-проБНП изражена као медијана и 25. и 75. перцентил износила је 118 (67 – 264) pg/ml.

Постоји неколико објашњења за ниску просечну вредност НТ – проБНП-а у целокупној испитиваној популацији. Највећим делом она је у вези са циљевима студије. Прво, обзиром да се радило о *елективној* хирургији, из истраживања су елиминисани, пацијенти са тешком конгестивном срчаном слабошћу због

немогућности да се оптимално компензују, а критеријум за елиминацију није била повишена вредност НТ-проБНП-а, јер нам она није била доступна на увид, већ искључиво клинички, ехокардиографски и радиографски критеријуми за постављање дијагнозе срчане слабости. При томе, елиминација из истраживања није значила аутоматску елиминацију пацијената са оперативне листе, јер су неки од њих оперисани, али у другом типу анестезије од ендотрахеалне, те су престали да буду предмет наше опсервације. Друго, велики број пацијената у нашем истраживању је имао кардиолошку терапију која чини окосницу терапије за лечење срчане слабости (диуретике, инхибиторе ангиотензин конвертујућег ензима, бета блокаторе). Из литературе је познато да је опадање плазматских нивоа НТ-проБНП-а карактеристика доброг одговора на терапију која се користи за лечење срчане инсуфицијенције, па ми претпостављамо да је оптимална терапија током најмање 4 до 8 седмица, колико је трајао преоперативни период, могла да допринесе додатном опадању плазматских вредности НТ-проБНП-а,(197) посебно због тога што ми нисмо узорковали НТ – проБНП на почетку истраживања, већ 12 до 18 часова пре операције. Наравно, ниска просечна плазматска вредност репрезентовала је претежно очуване систолне срчане функције учесника истраживања. И на крају, наши пацијенти су били старији од 55 година и као најзначајнији кардиоваскуларни морбидитет имали су артеријску хипертензију. Иако су године живота позитивно корелирале са нивоима НТ-проБНП-а, доплер-ехокардиографски прегледи су показали да је приближно трећина од наших испитаника имала дијастолну дисфункцију леве коморе, која се јавља у старијем животном добу, али и код хипертензивних болесника, а која није праћена битнијим порастом плазматског НТ-проБНП-а.

Уен и сарадници су ретроспективном анализом у групи од 190 испитаника, који су након преоперативне евалуације оперисани електвно у општој анестезији, показали да су концентрације НТ-проБНП-а биле значајно више код пацијената који су постоперативно имали пре свега срчане, али и друге кардиоваскуларне компликације у односу на оне који их нису имали и да су концентрације НТ-проБНП-а веће од 450 pg/ml предиктивне за настанак компликација са сензитивношћу од 100% и специфичношћу од 82,9%. У овом истраживању мултиваријантна анализа је показала да је у односу на друге ризикофакторе који су били удружени са кардиоваскуларним компликацијама (припадност вишој класи према Класификацији болесника Америчког удружења анестезиолога, године живота, клинички знаци срчане слабости) једино преоперативна концентрација НТ-проБНП била независни фактор ризика за појаву великих непожељних кардиолошких догађаја, укључујући и смртни исход.(104) Feringa и сарадници су истраживали корисност НТ-проБНП-а у предикцији нежељених кардиолошких догађаја код 170 пацијената који су оперисани операцијама за реконструкцију абдоминалне аорте и процедурама за реваскуларизацију доњих

екстемитета. Медијана НТ-проБНП-а у групи пацијената који су постоперативно испољили кардиолошке компликације била је 939 pg/ml, а у групи без компликација је износила 101 pg/ml. Нивои НТ-про БНП-а виши или једнаки 533 pg/ml у овој студији су идентификовани као оптимални предиктор за појаву постоперативних срчаних компликација, укључујући и смртни исход.(105) Исти аутори су у следећој проспективној студији од 182 васкуларна болесника испитивали удруженост концентрације НТ-проБНП-а, миокардне исхемије, концентрације тропонина Т и срчане фреквенције. Нивои НТ-проБНП-а једнаки или већи од 270 pg/ml били су удружени са вишим постоперативним ризиком за срчану исхемију и вишим вредностима тропонина Т.(198)

Choi и сарадници су у проспективној уницентричној студији испитивали предиктивну снагу НТ-проБНП-а, "Ц" реактивног протеина и Лијевог индекса за настанак кардиоваскуларних периоперативних компликација и смртних исхода у групи од 2054 пацијената који су оперисани различитим елективним хируршким операцијама. Кардиоваскуларне компликације је имало 14.1% пацијената, а релативни ризик за настанак компликација растао је са порастом вредности НТ-проБНП-а. Гранична вредност НТ-проБНП за настанак периоперативних компликација је била 301 pg/ml и за концентрације једнаке или веће од наведене. НТ-проБНП је био бољи маркер за предикцију кардиоваскуларних компликација од Лијевог индекса са граничном вредношћу 2 и већом.(108)

Наше опсервације су у сагласности са опсервацијама литературе да пацијенти са вишим преоперативним концентрацијама овог биомаркера имају већу фреквентност периоперативних компликација.(104-108) Ми смо утврдили да се средње вредности НТ-проБНП-а у групи пацијената са компликацијама и групи пацијената без компликација статистички значајно разликују. ($p=0,042$; Mann-Whitney тест). Средња вредност НТ-проБНП-а у групи са компликацијама је била 222,4 (181,1 – 644,1) pg/ml, а у групи без компликација 115,1(66,7 – 255,4) pg/ml. Такође, преоперативна средња вредност НТ-проБНП-а умрлих пацијената се статистички значајно разликује у односу на преживеле пацијенте ($p=0,014$; Mann-Whitney тест). Средња вредност НТ-проБНП-а у групи умрлих је била 249,8 (194,8 – 763,4) pg/ml, а у групи преживелих 115,1(66,7 – 255,4) pg/ml. Гранична вредност (cut-off) НТ-проБНП-а за појаву периоперативних кардиолошких компликација и смртног исхода добијена на основу AUROC анализе у нашој испитиваној популацији била је 176,5 pg/ml са сензитивношћу 87,5 %, и специфичношћу 65,2%.

Познато је да у општој популацији ризик за смртни исход и појаву непожељних кардиоваскуларних догађаја расте са порастом нивоа натриуретских пептида. У студијама са асимптоматским пацијентима показано је да је релативни ризик од смрти и кардио-цереброваскуларних догађаја расте када су вредности натриуретских пептида расту, чак и када су по вредностима далеко испод нивоа

који се тренутно сматрају граничним вредностима за дијагностику срчане слабости.(199, 200) Осим тога, познато је да НТ-проБНП позитивно корелира са годинама живота, што смо и ми потврдили, а то је у вези са редукацијом систолне срчане функције у старијем животном добу, али и падом гломерулске филтрације који настаје као последица старења. (201) Управо је ово запажање условило да се вредности за детектовање срчане слабости помере са 125 pg/ml на 450 pg/ml у особа преко 75. година живота. Померање граничних вредности за биомаркер конкретно значи да у интервалу са највећом инциденцијом срчане слабости који се креће од 65.-85. године живота постоји објективно значајна тзв."сива зона" за НТ-проБНП у којој тест може бити од мале користи и збунити клиничаре. Другим речима, може се рећи да нивои НТ-проБНП-а изнад 125 pg/ml код болесника млађих од 75 година и преко 450 pg/ml старијих од 75 година одражавају постојање срчане слабости. Како су сви наши испитаници имали преко 55 година живота, а мањи број имао преко 75 година (просечно животно доба је износило 66.1 ± 6.1 година), актуелена гранична вредност НТ-проБНП-а од 176.5 pg/ml, иако се налазила у интервалу "сиве зоне", указивала је на постојање лако редуковане систолне функције у нашој испитиваној популацији, обзиром да је просечна преоперативна концентрација креатинина указивала на очувану бубрежну функцију наших испитаника.

Управо због тога ми вредности НТ.проБНП-а између 125 pg/ml и 450 pg/ml нисмо сматрали недиагностичким за срчану слабост. Ипак, опсервирана гранична вредност (cut-off) биомаркера за појаву периоперативних компликација у нашем истраживању нужно наводи на закључак да прогностичка информација коју носи овај ниво НТ –проБНП-а за појаву постоперативних компликација (и смртних исхода), никако не може довести у везу *само* срчану слабост са периоперативним компликацијама, већ да уз ову вредност кардиобиомаркера и специфичност од 65.2% *морају постојати и додатни фактори* који доприносе својим присуством да се периоперативне компликације догоде, или су "окидач" за њихов настанак. Ми смо претпоставили да ти фактори ризика могу бити у директној вези са хируршком процедуром - укључујући и хируршке компликације, интраоперативне и постоперативне "непредвидиве" догађаје - али и у вези са другим *преоперативно* постојећим морбидитетима и стањима, која сама по себи, без оперативне трауме, немају могућност експресије због "недовољаног патогеног потенцијала".

Одговоре на питање који су то фактори, добили смо сагледавањем резултата нашег истраживања који се односе на други биомаркер коришћен за предикцију лошег исхода, а то је био високосензитивни тропонин Т.

Из литературе је познато да су срчани тропонини Т и И специфични биомаркери срчане лезије. Свака повреда кардиомиоцита, градирана од лезија до некрозе, праћена је пропорционалним порастом њихове плазматске

концентрације. Динамична промена плазматске концентрације ових биомаркера условила је њихово коришћење у дијагностици акутног инфаркта миокарда.

Тежња за идеалним биомаркерима довела је до увођења нових, осетљивијих есеја за квантификацију тропонина. Есејом означеним као високосензитивни тропонин Т детектоване су и квантификоване вредности тропона Т и у општој популацији, што се није могло стандардним тестовима.

У нашем истраживању у целокупној популацији просечна вредност високо сензитивног тропонина Т изражена као медијана и 25. и 75. перцентил износила је 3.3 (3.3 – 8.6) ng/L. Овако ниска просечна вредност кардиобиомаркера наших болесника била је афирмативна за преоперативну кардиолошку евалуацију на срчану исхемију која је спроведена у нашем истраживању. Међутим, ми смо уочили да је група пацијената са компликацијама имала статистички значајно вишу просечну вредност високо сензитивног тропонина Т од групе пацијената без компликација [11,7 (8,5-35,0) ng/L vs. 3,2 (3,0-7,9) ng/L], а слични резултати су опсервирани за умрле и преживеле пацијенте [11,9 (8,7-42,3) ng/L vs. 3,3 (3,0-7,9) ng/L]. Потпуно је логично да се периоперативне компликације, укључујући и смртне исходе статистички значајно учесталије јављају код пацијената са вредностима високо сензитивног тропонина изнад 14 ng/L, јер је то вредност која одваја популацију здравих од популације са клинички потенцијално значајном миокардном лезијом. Међутим, предиктивна гранична вредност (cut-off) високо сензитивног тропонина Т добијена на основу AUROC анализе у нашој испитиваној популацији била је 8,2 ng/L са сензитивношћу 87,5%, и специфичношћу 76,0% за периоперативне кардиолошке компликације и 8.6 ng/L са сензитивношћу 85.7% и специфичношћу од 77.6% за појаву смртних исхода. Овако ниска предиктивна гранична вредност у нашем истраживању изгледала је потпуно обесхрабрујућа за коришћење високо сензитивног тропонина Т као доброг биомаркера у предикцији нежељених кардиолошких постоперативних догађаја, посебно када се зна да је најчешћа периоперативна компликација био инфаркт миокарда.

Тумачћи ниску предиктивну вредност биомаркера свакако да смо узели у обзир да је високо сензитивни тропонин Т у овом истраживању био у вези са растућим годинама живота испитаника, растућим нивоима НТ-пробНП-а, редукованој функционалној способности процењеној преко NYHA и DASI, анамнезом о инфаркту миокарда, а сви су набројани чиниоци осим животног доба већ идентификовани као најчешће удружени са периоперативним кардиоваскуларним компликацијама и смртним исходима. Међутим, чињеница да су се кардиолошке компликације и смртни исходи чешће јављали код пацијената са вредностима високо сензитивног тропонина изнад 8,2 ng/L, сугерисала је хипотезу да су концентрације тропонина Т детектоване високо сензитивним тестом, које се данас сматрају клинички ирелевантним за постављање дијагнозе и

прогностичку стратификацију у акутном коронарном синдрому, значајне за стратификацију пацијената који треба да се оперишу, јер носе снажну прогностичку информацију за појаву периперативних кардиоваскуларних компликација, које могу узроковати и смрт.

У релевантној медицинској литератури нашли смо изворе који потврђују да смо на добром путу. Наиме, све више аутора указује да су растући нивои високосензитивног тропонина Т, који немају ни динамику, нити су по вредности достигли граничну вредност која би указивала на клинички значајну лезију миокарда, удружени са прогресијом нежељених кардиоваскуларних догађаја, укључујући и смртни исход и у особа без познатог кардиоваскуларног морбидитета у општој популацији. Од када су уочене, за ове јасне опсервације није било, и још увек нема ваљаних клиничких импликација, ни ваљаних патофизиолошких објашњења, мада постоје хипотезе које покушавају да објасне ову појаву. Latini и сарадници су утврдили да постоји значајна група пацијената са хроничном стабилном срчаном инсуфицијенцијом која има позитиван високосензитиван тропонин Т, чак 89,6% болесника, и да су ови пацијенти потпуно недектабилни ранијим тестовима за одређивање тропонина. Аутори су запазили да су растуће вредности високосензитивног тропонина Т у вези са прогнозом ових пацијената(202). У њиховом истраживању су циркулишуће вредности високосензитивног тропонина Т имале већи прогностички значај од званично прихваћених биомаркета срчане дисфункције – натриуретских пептида за NYHA функционалне класе, што је било запажање и нашег истраживања.

Детектовање тропонина Т високосензитивним есејом и у наизглед здравих особа, а које није узроковано познатим тромботским и нетромботским узроцима Otsuka и сарадници су довели у везу са кардиоваскуларним continuum-ом.(203) Они су наиме спровели истраживање код 1072 мушкараца који нису боловали од кардиоваскуларних болести. Најнижа детектована вредност високо сензитивног ТнТ у овој студији је била 0,002 ng/ml, а највиша 0,02 ng/ml. Овим есејем детектован је тропонин у 867 (80,9%) учесника истраживања. Међу бројним кардиоваскуларним ризикофакторима као што су животно доба, повишен крвни притисак, брзина гломерулске филтрације, пушење дувана и хипертрофија леве коморе нашао се и детектабилни високосензитивни тропонин као независни фактор ризика за кардиоваскуларни морбидитет. Аутори су закључили да би он могао да буде користан у детекцији и предикцији још *неиспољеног* кардиоваскуларног морбидитета.

Ако пођемо од премиса да је детектабилни високосензитивни тропонин у рангу са најзначајнијим факторима ризика за кардиоваскуларни морбидитет, и да кардиоваскуларни морбидитет не мора нужно бити испољен, тј. да је субклинички, онда би периперативни период крцат бројним стањима која могу бити изазвана самом операцијом и реакцијама организма на предузету хируршку

операцију могао бити окидач за низ различитих патофизиолошких механизма који на крају могу довести до великих кардиолошких компликација и смртног исхода.

У литератури се наводи да постоји конзистентна и зависна веза између висине циркулишућег високосезитивног тропонина Т и кардиоваскуларних непожељних догађаја, *али не баш и континуална*, о чему говоре резултати Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) студије. У њој је на 2941 стабилних кардиоваскуларних пацијената током 4.5 година праћења утврђено да вероватноћа за појаву срчаних и можданих удара или смртних исхода узрокованих кардиоваскуларним узроцима расте са порастом нивоа високосензитивног тропонина. И у овој студији је AUROC анализом изведена гранична предиктивна вредност (cutoff) била 8 ng/L за примарне непожељене кардиоваскуларне догађаје, баш као и у нашем истраживању. Испитаници који су имали вредности високосензитивног тропонина у распону који је био једнак или већи од 8 ng/L а мањи од 14 ng/L имали су *исту* вероватноћу за ризик од великих непожељних кардиоваскуларних догађаја и исти ризик као и пацијенти са вредностима високосензитивног тропонина у распону од 14 ng/L до 21 ng/L. Наравно да су пацијенти са концентрацијама већим од 31 ng/L имали највећу вероватноћу и највећи ризик од непожељних кардиоваскуларних догађаја.(204) Како се у овој студији није радило о предикцији лошег исхода у периперативном периоду чини се да иста гранична вредност биомаркера за сличне ризикопрофиле испитаника (популација испитаника са субклиничким и стабилним кардиоваскуларним морбидитетом) сигурно није случајна. Наиме, опсервације HOPE студија и наше студије сугеришу неколико значајних закључака. Пре свега, ми смо закључили да је наша преоперативна евалуација и стратификација ризика и без увида у вредности високосензитивног тропонина Т оптимално заштитила пацијенте од клинички респектабилног преоперативно постојећег кардиоваскуларног морбидитета који би, уколико није препознат преоперативно, а према познатим ризицима које носи, био пресудан за појаву интраоперативних и постоперативних кардиоваскуларних компликација. И даље, на основу клиничких предиктора ми нисмо успели да идентификујемо високоризичне пацијенте са субклиничким и стабилним кардиоваскуларним морбидитетом, а који су у имали висок ризик за појаву компликација у измењеним условима какав је периперативни период. Оба биомаркера су непогрешиво указали на постојање субклиничког и стабилног кардиоваскуларног морбидитета и могућност да се периперативне компликације "изхитрено" догоде у специфичним условима који карактеришу оперативни и постоперативни период.

Наше истраживање довело до нових питања од којих је кључно: Могу ли наша сазнања и на који начин променити или модификовати поступке у периперативном периоду који ће се предузети у циљу спречавања

кардиоваскуларних компликација? Шта можемо предузети да умањимо ризик од лошег периоперативног исхода за наше пацијенте који имају референтне вредности високосензитивног тропонина Т, у опсегу који је једнак или већи од 8 ng/L а мањи од 14 ng/L, чак и када знамо да је вероватноћа да имају периоперативне компликације једнака као да су им вредности високосензитивног тропонина једнаке или веће од 14 ng/L а мање од 21 ng/L? Треба ли размишљати о увођењу нових предиктивних вредности високосензитивног тропонина за пацијенте који се лече оперативно у односу на до сада прихваћену референтну вредност која одваја популацију здравих од популације болесних? Како се односити према сазнању да пацијент има субклиничку болест или клинички стабилну болест - на коју непогрешиво указују оба биомаркера - а самим тим и повећан ризик од периоперативних кардиоваскуларних компликација? Можемо ли смањити ризик енергичнијом терапијом? Иста или слична питања су већ оправдано постављена(205), а директни и званични одговори на нека од њих још увек су предмет оштрих полемика, посебно за она која се тичу периоперативне, пре свега преоперативне енергичне кардиолошке терапије у циљу превенције кардиолошких периоперативних компликација.(206)

За сада ми можемо рећи да смо доследно спроводећи препоруке за преоперативну кардиолошку евалуацију, а које у себи садрже инкорпориран Лијев бодовни модел за стратификацију ризика, и које се темељиле на детаљној анамнези, физичком прегледу, функционалним класификацијама, дванаестоканалном електрокардиограму, ехокардиографском и радиографском прегледу грудног коша, ергометрији и ретким коронарграфијама у нашем истраживању дошли до оптималног нивоа преоперативне евалуације који оптимално штити пацијента од периоперативних кардиоваскуларних компликација.

Биомаркери су афирмисали клиничку преоперативну евалуацију и кроз ниске, али предиктивне вредности указали на ризик од нежељених кардиоваскуларних догађаја.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу анализе резултата добијених током овог истраживања могу се извести следећи закључци:

1. Апсолутни број периоперативних компликација је највећи код пацијената који се оперишу умереноризичним некардиолошким операцијама, јер су то најзаступљеније хируршке процедуре којима се лече адултни болесници.
2. Код елективних некардиолошких хируршких процедура године живота нису у вези са периоперативним кардиоваскуларним компликацијама и смртним исходима.
3. Вредности аретријског крвног притиска и анамнеза о хипертензији оперисаних пацијената нису биле у вези са појавом периоперативних кардиоваскуларних компликација и смртних исхода. Гојазни пацијенти немају већу склоност за периоперативни лош исход узрокован кардиоваскуларним компликацијама.
4. Пацијенти оболели од шећерне болести, пацијенти са са позитивном породичном анамнезом за кардиоваскуларни морбидитет и зависници од пушења дувана немају већи ризик за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација.
5. Најзначајнији фактор ризика за настанак периоперативних кардиоваскуларних компликација је анамнеза о коронарној артеријској болести. Пацијенти са анамнезом о инфаркту миокарда имају већу учесталост кардиоваскуларних компликација. Реваскуларизовани пацијенти немају већи ризик за настанак периоперативних компликација.
6. У елективним хируршким процедурама пацијенти са присутним знацима срчане слабости немају учесталије кардиоваскуларне компликације у поређењу са пацијентима без присутних знакова срчане слабости превентивно због хемодинамске стабилности постигнуте преоперативним лечењем.
7. Умањена функционална способност пацијената који се оперишу један од главних предиктора за појаву периоперативних компликација и њима узрокованих смртних исхода.
8. Постоји статистички значајна повезаност између растућих Лијевих класа ризика и периоперативних кардиоваскуларних компликација, односно смртних исхода. Лијев индекс добар предиктор лошег исхода са предиктивном вредношћу 1.5.

9. N-терминални B натриуретски пептид мерен у серуму пацијената 12 часова пре операције носи прогностичку информацију за непожељне кардиоваскуларне догађаје и смртне исходе. Пацијенти са повишим преоперативним серумским концентрацијама NT-проБНП-а имају већу фреквентност периперативних компликација и смртних исхода.
10. Пацијенти са инфарктом миокарда у анамнези имају више просечне вредности NT-проБНП-а у односу на пацијенте без инфаркта миокарда.
11. Преоперативне серумске концентрације NT-проБНП-а су више код пацијената са умањеном функционалном способношћу.
12. Серумске концентрације NT-проБНП позитивно корелирају са годинама живота.
13. Постоји позитивна корелација између серумских преоперативних концентрација NT-проБНП-а и високосензитивног тропонина T.
14. Високосензитивни тропонин T мерен у серуму пацијената 12 часова пре операције носи прогностичку информацију за непожељне кардиоваскуларне догађаје и смртне исходе. Пацијенти са вишим преоперативним серумским концентрацијама високосензитивног тропонина T имају већу фреквентност периперативних компликација и смртних исхода, чак и када су концентрације биомаркера по вредностима веће или једнаке 8ng/L, а мање од 14 ng/L.
15. Пацијенти са инфарктом миокарда у анамнези имају више просечне вредности високосензитивног тропонина T у односу на пацијенте без инфаркта миокарда.
16. Преоперативне серумске концентрације високосензитивног тропонина T су више код пацијената са умањеном функционалном способношћу.
17. Серумске концентрације високосензитивног тропонина T позитивно корелирају са годинама живота.
18. Упркос оптималној преоперативној кардиолошкој евалуацији периперативне кардиоваскуларне компликације се догађају, али је за њихов настанак потребан *joш неки преципитирајући фактор* везан за саму хируршку процедуру или специфичне услове који карактеришу постоперативни период.
19. Пацијенти који добију један тип периперативних компликација имају већи ризик да развију и други тип компликација

ГЛАВНИ ЗАКЉУЧАК

Велике кардиоваскуларне компликације елективној некардиолошкој хирургији (која подразумева преоперативну кардиолошку евалуацију према АНА/АСС водичима) мање су узроковане преоперативним клинички стабилним кардиоваскуларним морбидитетом и субклиничким формама кардиоваскуларних болести, а у већој мери зависе од оперативне трауме и реакције организма на њу.

Даљи поступци у превенерињу кардиоваскуларних компликација код претходно кардиолошки евалуираних пацијената ће преважно зависити од мера које се предузимају да редукују хируршку трауму и реакцију организма на њу.

ПОПИС СКРАЋЕНИЦА

РЦРИ (RCRI) Revised Cardiac Risk Index Ревидирани индекс за срчани ризик, Ли – индекс

ЕКГ електрокардиограм

ACC American College of Cardiology

AHA American Heart Assotiation

CCS Canadian Cardiovascular Society

CCSC Canadian Cardiovascular Society Class

NYHA Функционална класификација кардиоваскуларних обољења Њујоршког кардиолошког друштва

МЕТ Метаболички еквивалент

DASI Duke Activity Status Index , Duke индекс нивоа активности

ESC Европског удружења кардиолога

AUROC Area Under Receive Operating Characteristic Curve

БНП (BNP) Brain Natriuretic Peptide Мождани натриуретски пептид

Про-БНП Промождани натриуретски пептид (Pro-BNP) - Pro-Brain Natriuretic Peptide

НТ-ПроБНП (NT-ProBNP) Н-терминални промождани натриуретски пептид

hsTnT (High sensitiv Troponin T) Високо сензитивни Тропонин Т

ЦВИ Цереброваскуларни инсулт

АСК Ацетил-салицилна киселина

ББ Бета блокатори

АЦЕИ Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима

АТБ Блокатори ангионензин 1 рецептора

ЕДТА Етилен диамин тетрасирћетна киселина

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, et al. An estimation of the global volume of surgery: A modeling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–44.
2. Zare MM, Itani KM, Schiffner TL, Henderson WG, Khuri SF. Mortality after nonemergent major surgery performed on Friday versus Monday through Wednesday. *Ann Surg* 2007;246:866–74.
3. Kable AK, Gibberd RW, Spigelman AD. Adverse events in surgical patients in Australia. *Int J Qual Health Care* 2002;14:269–76.
4. Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery* 1999;126:66–75.
5. Fleisher LA, Eagle KA. Clinical practice: lowering cardiac risk in noncardiac surgery. *N Eng J Med* 2001;345:1677-82.
6. Fleisher et al. ACC/AHA 2007 Perioperative guidelines. *JACC* 2007;50:162.
7. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Eng J Med* 1990;323:1781-8.
8. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-9.
9. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, Jacobs HK, Mestan K, Schaafsma M. Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations. *Anesth Analg* 1990;70:240-7.
10. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1993;118:504-10.
11. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88:572-8.
12. Kumar R, McKinney WP, Raj G, Heudebert GR, Heller HJ, Koetting M, et al. Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med* 2001;16:507-18.
13. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1992;99:259-69.
14. Rudd P, Siegler M, Bynny RL. Perioperative diabetic consultations: a plea for improved training. *J Med Edu* 1978;53:590-6.
15. Pupa LE Jr, Coventry JA, Hanley JF, Carpenter JL. Factor affecting compliance for general medicine consultations to non-internists. *Am J Med* 1986;81:508-14.

-
16. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Eng J Med* 1977;297:845-50.
 17. Bronson D, Halperin A, Marwick T. Evaluating cardiac risk in noncardiac surgery patients. *Cleve Clin J Med* 1995;62(6):391-400.
 18. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986;146:2131-34.
 19. Alexander S, Bosch JL, Hendriks JM, Visser JJ, Van Sambeek MR. The 30-day mortality of ruptured abdominal aortic aneurysms: influence of gender, age, diameter and comorbidities. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49:633-7.
 20. Ausset S, Auroy Y, Lambert E, Vest P, Plotton C, Rigal S, et al. Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:158-64. [PMID: 17666156]
 21. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al; DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001;285:1865-73. [PMID: 11308400]
 22. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005;118:1134-41. [PMID: 16194645]
 23. Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:170-6. [PMID: 17573389]
 24. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gu¨rke L, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1767-76. [PMID: 14642686]
 25. Fisher BW, Ramsay G, Majumdar SR, Hrazdil CT, Finegan BA, Padwal RS, et al. The ankle-to-arm blood pressure index predicts risk of cardiac complications after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2008;107:149-54. [PMID: 18635481]
 26. Karkos CD, Thomson GJ, Hughes R, Hollis S, Hill JC, Mukhopadhyay US. Prediction of cardiac risk before abdominal aortic reconstruction: comparison of a revised Goldman Cardiac Risk Index and radioisotope ejection fraction. *J Vasc Surg* 2002;35:943-9. [PMID: 12021711]

-
27. Kertai MD, Boersma E, Klein J, van Sambeek M, Schouten O, van Urk H, et al. Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model. *Arch Intern Med* 2005;165:898-904.
 28. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, Godet G, Bertrand M, Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005;102:885-91. [PMID: 15851872]
 29. Leibowitz D, Planer D, Rott D, Elitzur Y, Chajek-Shaul T, Weiss AT. Brain natriuretic peptide levels predict perioperative events in cardiac patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *Cardiology* 2008;110:266-70. [PMID: 18073483]
 30. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61. [PMID: 16049209]
 31. Maia PC, Abelha FJ. Predictors of major postoperative cardiac complications in a surgical ICU. *Rev Port Cardiol* 2008; 27:321-8. [PMID: 18551918]
 32. Moran PJ, Ghidella T, Power G, Jenkins AS, Whittle D. The use of Lee and co-workers' index to assist a risk adjusted audit of perioperative cardiac outcome. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:167-73. [PMID: 18361006]
 33. Neary WD, Prytherch D, Foy C, Heather BP, Earnshaw JJ. Comparison of different methods of risk stratification in urgent and emergency surgery. *Br J Surg* 2007;94:1300-5. [PMID: 17541986]
 34. Press MJ, Chassin MR, Wang J, Tuhim S, Halm EA. Predicting medical and surgical complications of carotid endarterectomy: comparing the risk indexes. *Arch Intern Med* 2006;166:914-20. [PMID: 16636219]
 35. Rajagopalan S, Croal BL, Bachoo P, Hillis GS, Cuthbertson BH, Brittenden J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is an independent predictor of postoperative myocardial injury in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2008;48:912-7; discussion 917. [PMID: 18586440]
 36. Schouten O, Kok NF, Hoedt MT, van Laanen JH, Poldermans D. The influence of aneurysm size on perioperative cardiac outcome in elective open infrarenal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006;44:435-41. [PMID: 16950412]
 37. van Klei WA, Bryson GL, Yang H, Kalkman CJ, Wells GA, Beattie WS. The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg* 2007;246:165-70. [PMID: 17667491]
 38. Visser JJ, Bosch JL, Hunink MG, van Dijk LC, Hendriks JM, Poldermans D, et al. Endovascular repair versus open surgery in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms: clinical outcomes with 1-year follow-up. *J Vasc Surg* 2006;44:1148-55. [PMID: 17145414]

-
39. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:983-90. [PMID: 17070177]
40. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Choi JH, Rhee SJ, Park EM, et al. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and perioperative cardiovascular risk in elderly patients. *Circ J* 2008;72:195-9. [PMID: 18219153]
41. Ford MK, Beattle S, Wijeyesundera DN. Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index;Systematic Review. *Ann Intern Med* 2010;152:26-35.
42. Michel LA, Jamart J, Bradpiece HA, Malt RA. Prediction of risk in noncardiac operations after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 595-605.
43. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 1996;93:1278-317.
44. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-54.
45. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;105:1257-67.
46. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Md RN, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society

for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007;116:1971–1996.

47. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:e13–118.

48. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.

49. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.

50. Howard Aple GM, Sear JW, Foex P. Methods of detecting atherosclerosis in non-cardiac surgical patients; the role of biochemical markers; Review article. *Br J Anaesth* 2006;97:758–69.

51. Fuster V. Novel cardiovascular biomarkers and implications for clinical trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3:57.

52. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.

53. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990;259:341-44.

54. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough for Clinicians. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003;4:72-80.

55. Bruggink AH, de Jonge N, van Oosterhout MF, Van Wichen DF, de Koning E, Lahpor JR, Kemperman H, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. Brain natriuretic peptide is produced both by cardiomyocytes and cells infiltrating the heart in patients with severe heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:174-80.

56. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316–22.

57. Tsekoura DK, Karavidas AI, Raisakis KG, Zacharoulis AZ. Brain Natriuretic Peptide. *Hellenic J Cardiol* 2003;44:266-70.

58. Cappellin E, Gatti R, Spinella P, De Palo CB, Woloszczuk W, Maragno I, De Palo EF. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP (1–30) and proANP (31–

-
- 67) measurements in chronic heart failure: a useful index for heart transplantation? *Clinica Chimica Acta* 2001;310:49–52.
59. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem* 2001;38:83-93.
60. Gruson D, Rousseau MF, de Coninck V, Ahn SA, Ketelslegers JM. Influence of sampling and storage conditions on B-type natriuretic peptide immunoreactivity for 3 automated assays. *Clin Chem* 2006;52:766-7.
61. Melanson SE, Lewandrowski EL. Laboratory testing for B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): clinical usefulness, utilization, and impact on hospital operations. *Am J Clin Pathol* 2005;124:122-8.
62. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications [Review]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H17–29.
63. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Sindermann J, Scheld HH, Breithardt G, Wichter T. Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:522-8.
64. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006;47:874-80.
65. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
66. He X, Dukkipati A, Garcia C. Structural Determinants of Natriuretic Peptide Receptor Specificity and degeneracy. *J Mol Biol* 2006;361:698-714.
67. Weber M, Hamm C. Role of b-type natriuretic peptide (bnp) and nt-probnp in clinical routine. *Heart* 2006;92:843-9.
68. Jensen KT, Eiskjær H, Carstens J, Pedersen EB. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clinical Science* 1999;96:5–15.
69. Meune C, Wahbi K, Fulla Y, Cohen-Solal A, Duboc D, Mahe I, Simoneau G, Bergmann JF, Weber S, Mouly S. Effects of aspirin and clopidogrel on plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure receiving ACE inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2006;9(2):197-201.
70. Almeida R, Mariano L, Gavina C, Pinho T, Vasconcelos M, Ferreira A, Maciel MJ, Goncalves FR. The value of NT-proBNP in early risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2006; 25:71-75.
71. Figueroa MS, Peters JI. Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care* 2006;51:403-12.

-
72. Hong TC, Yeh HI, Shih BF, Wang AM, Chen CY, Hou CJ, Tsai CH. Brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide are differently regulated by age but similarly elevated in coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2006;61:1-5.
73. Inoue N, Takahashi N, Kimura K, Ishikawa T, Toyama S, Yoshii Y, Uchino K, Yamakawa Y, Matsumoto K, Inoue T, Umemura S. Correlation between plasma brain natriuretic peptide concentration and lung thallium-201 uptake on exercise thallium perfusion images. *Heart Vessels* 2006;21:78-83.
74. Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, Lee-Lewandrowski E. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10:R37.
75. Spevack DM, Schwartzbard A. B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Heart Failure. *Clin Cardiol* 2004;27:489-94.
76. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21.
77. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr* 2006;148:372-6.
78. Holmstrom H, Omland T. Natriuretic peptides as markers of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci* 2002;103:79-80.
79. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Postoperative Complications and Outcomes in Patients Undergoing Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1873-9.
80. Jain D, Bartels C, Bechtel M, Grimm M, Hartmann F, Katus HA, Richardt G, Sievers HH, Tölg M. Early Post-Operative Haemodynamic and Neurohumoral Follow-Up After Endoaneurysmorrhaphy. *J Clin Basic Card* 2001;4:165-7.
81. Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure. *Cleve Clin J Med* 2006;73:149-52.
82. Lan YT, Chang RKR, Alejos JC, Burch C, Wetzel GT. B-type Natriuretic Peptide in Children After Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:558-63.
83. Mehra MR, Uber PA, Potluri S, Ventura HO, Scott RL, H. Park MH. Usefulness of an Elevated B-Type Natriuretic Peptide to Predict Allograft Failure, Cardiac Allograft Vasculopathy, and Survival After Heart Transplantation. *Am J Cardiol* 2004;94:454-8.
84. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, Zoege M, Binder L, Geyer S, Wessel A. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97:1377-82.

-
85. Nothroff J, Norozi K, Alpers V, Arnhold JO, Wessel A, Ruschewski W, Buchhorn R. Pacemaker implantation as a risk factor for heart failure in young adults with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:386-92.
86. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-90.
87. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA i sur. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-23.
88. Stewart S, Macintyre K, Hole DJ. More "malignant" than cancer? 5-year survival following first admission with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
89. Cleland JGF, Khand A, Clark AC. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-6.
90. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-41.
91. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lesson from the real world. *Circulation* 2000;102:1076-8.
92. Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JG. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2284-6.
93. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120: 1538-40.
94. Avidan MS, Meehan N, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clinica Chimica Acta* 2001;303:127-32.
95. Morimoto K, Ishiguro S, Kuroda H. Release of Brain Natriuretic Peptide during the Perioperative Period of Cardiac Surgery. *Yonago Acta medica* 1997;40:1-11.
96. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, Pastore M, Quatrini I, Vecchiato L, Campagna MS, Palazzuoli V, Nuti R. Brain natriuretic peptide levels during cardiac reperfusion: comparison between percutaneous coronary angioplasty and aorto-coronary bypass. *Clinica Chimica Acta* 2004;342:87-92.
97. Zhao ZH, Liu ZH, Luo Q, Xiong CM, Ni XH, Zhang J, Zhang S, Yang YJ. Positive pressure ventilation treatment reduces plasma levels of amino terminal-pro brain natriuretic peptide in congestive heart failure patients with sleep apnea. *Circ J* 2006;70:572-4.
98. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin A, Yagdi T, Kilicioglu M, Alayunt E. The Role of Brain Natriuretic Peptide in the Prediction of Cardiac Performance in Coronary Artery Bypass Grafting. *Texas heart Institute Journal* 2003;30:298-304.
99. Hirayama A, Kusuoka H, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M, Higuchi Y i sur. Usefulness of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration for Predicting Subsequent Left Ventricular Remodeling After Coronary Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction. *American J Card* 2006;98(4):453-7.

-
100. Berry C, Kingsmore D, Gibson S, Hole D, Morton JJ, Byrne D, Dargie HJ. Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for cardiac outcome after vascular surgery. *Heart* 2006;92:401-2
101. Dernellis J, Panaretou M: Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: Brain natriuretic peptide in 1,590 patients. *Heart* 2006;92:1645-50.
102. Gibson SC, Payne CJ, Byrne DS, Berry C, Dargie HJ, Kingsmore DB: B-typenatriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg* 2007;94:903-9.
- 103 .Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *BJS* 2005;92:1041-5.
104. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, van den Meiracker AH, Boersma E, Schinkel AF, Kertai MD, van Sambeek MR, Poldermans D: Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol* 2006;98:111-5.
105. Cho D, Choi JO, Park MJ, Yang JH, Lee SC, Jeon ES, Lee SH, Choi JH: Plasma NT-proBNP can predict perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Eur Heart J Suppl* 2007:P1450.
106. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and perioperative cardiovascular risk in elderly patients. *Circ J* 72 2008:195-9.
107. Choi JH, Cho DK, Song YB, Hahn JY, Choi S, Gwon HC, Kim DK, Lee SH, Oh JK, Jeon ES. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery. *Heart* 2010;96(1):56-62. PMID: PMC2791233
108. Farzi S, Stojakovic T, Marko T, Sankin C, Rehak P, Gumpert R, Baumann A, Höfler B, Metzler H, Mahla E. Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2013 Apr;110(4):554-60. doi: 10.1093/bja/aes454. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23248094
109. Borges FK, Furtado MV, Rossini AP, Bertoluci C, Gonzalez VL, Bertoldi EG, Grutcki DM, Rech LG, Magalhães M, Polanczyk CA. Prognostic value of perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in noncardiac surgery. *Arq Bras Cardiol* 2013 Jun;100(6):561-70. doi: 10.5935/abc.20130090. Epub 2013 May 7. [Article in English, Portuguese] PMID: 23657264 [PubMed - in process].
110. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature* 2003;424:35-41.

-
111. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl N):N25–N29.
112. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
113. Inbar R and Shoenfeld Y. Elevated Cardiac Troponins: the Ultimate Marker for Myocardial Necrosis, but Not Without a Differential Diagnosis. *IMAJ* 2009;11:50-3.
114. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
115. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients *J Am Coll Cardiol* 2004;43:958-65.
116. James S, Armstrong P, Califf R, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003;115:178–84. [PubMed: 12935823].
117. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, *et al.* Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month followup data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1241-5
118. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CKMB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1547-54.
119. Mahajan VS and Jarolim P. How to Interpret Elevated Cardiac Troponin Levels. *Circulation* 2011;124:2350-4.
120. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113(16):1958-65.
121. Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:5223
122. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co 1994:253–256.
123. http://www.roche-diagnostic.com/products -services/electsys_probnp.html
124. http://www.roche-diagnostic.com/products -services/electsys_hsTnT.html
125. Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S, Vila-Sanchez M. Cardiac complication of major elective non-cardiac surgery: incidence and risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:329-37.
126. Radovanović D, Kolak R, Stokić A, Radovanović Z, Jovanović G. Kardijalne perioperativne komplikacije u nekardijalnoj hirurgiji. *Med Pregl* 2008; LXI (7-8):375-82.

-
127. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer RM Jr: Multivariable predictors of postoperative cardiac adverse events after general and vascular surgery: Results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1199–210.
128. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839–47.
129. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
130. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
131. Howell SJ, Sear JW, Foe x P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004;92:570-83.
132. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145–51. [PubMed]
133. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980–6. [PubMed]
134. Mallion JM, Hamici L, Chatellier G, Lang T, Plouin PF, De Gaudemaris R. Isolated systolic hypertension: data on a cohort of young subjects from a French working population (IHPAF) *J Hum Hypertens* 2003;17:93–100.
135. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe Michael, Rosenberg A, Shanks A, Zhang L, Rothman E, Campbell D, Tremper K. Preoperative and Intraoperative Predictors of Cardiac Adverse Events after General, Vascular, and Urological Surgery *Anesth* 2009;110:58-66. doi: 10.1097/ALN.0b013e318190b6dc)
136. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg* 2007;31(3):556-60
137. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 2003;361(9374):2032-5.
138. Klasen J, Junger A, Hartmann B, Jost A, Benson M, Virabjan T, Hempelmann G. Increased body mass index and peri-operative risk in patients undergoing non-cardiac surgery. *Obes Surg* 2004 Feb;14(2):275-81. PMID: 15027438
139. Glance L G, Wissler R, Mukamel D B, et al. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2010;113(4):859–72.

-
140. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Klein J, Poldermans D. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):137-42.
141. Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74: 712–9.
142. Herlitz J, Wognsen GB, Karlson BW, Sjöland H, Karlsson T, Caidahl K, Hartford M, Haglid M. Mortality, mode of death and risk indicators for death during 5 years after coronary artery bypass grafting among patients with and without a history of diabetes mellitus. *Coronary Art Dis* 2000;11: 339–46.
143. Serio S, Clements JM, Grauf D, Merchant AM. Outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing general and vascular surgery. *ISRN Surg* 2013 26;2013:963930. doi: 10.1155/2013/963930.
144. Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, Froelich J, Akbari CM, Campbell DR, LoGerfo FW, Pomposelli FB Jr. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity: results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002;137: 417–21.
145. Guckelberg O, Thelen A, Bencker C, Schoebel C. Diabetes mellitus in no independent risk factor for perioperative mortality following hepatic resection. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114: 257–61.
146. Axelrod DA, Al E. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2002;35:894–901.
147. Rockman CB, Saltzberg SS, Maldano TS, Adelman MA, Cayne NS, Lamparello PJ, Riles TS. The safety of carotid endarterectomy in diabetic patients: clinical predictor of adverse outcome. *J Vasc Surg* 2005; 42:873–83.
148. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylönen K, Lepäöntalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* 2007;31:217–25.
149. Krolikowska M, Kataja M, Pöyhiä R, Drzewoski J, Hynynen M. Mortality in diabetic patients undergoing non-cardiac surgery: a 7-year follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(6):749-58. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.01963.x.
150. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996;77:217-22.
151. Lawrence V, Dhanda R, Hilsenbeck S, Page C. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. *Chest* 1996;110:744-50.
152. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, Turner PL, You J, Kurz A, Sessler DI, Saaqer L. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiolog* 2011;114(4):837-46. doi:10.1097/ALN.0b013e318210f560.
153. Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006;133:61.
154. Priebe H.J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9-20.

-
155. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003;115:515-20. [PMID: 14599629]
156. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, Hernandez AF: Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:559–67.
157. Van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation* 2011;124:289.
158. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, Michota FA, Tang WH, Whinney CM, Panneerselvam A, Hixson ED, Garcia M, Francis GS, Jaffer AK. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(3):280-8. doi:10.4065/83.3.280.
159. Older P, Smith R, Courtney P, Hone R. Pre-operative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993;104:701-4. doi:10.1378/chest.104.3.701.
160. Murray P, Whiting P, Hutchinson SP, Ackroyd R, Stoddard CJ, Billings C. Pre-operative shuttle walking testing and outcome after oesophagogastrectomy. *Br J Anaesth* 2007;99:809-11. doi:10.1093/bja/aem305
161. Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005;127:1159-65. doi:10.1378/chest.127.4.1159.
162. Carlisle J, Swart M. Mid-term survival after abdominal aortic aneurysm surgery predicted by cardiopulmonary exercise testing. *Br J Surg* 2007;94:966-9. doi:10.1002/bjs.5734.
163. Crawford RS, Cambria RP, Abularrage CJ, et al. Pre-operative functional status predicts peri-operative outcomes after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg* 2010;51:351-9. doi:10.1016/j.jvs.2009.08.065.
164. Struthers R, Erasmus P, Holmes K, Warman P, Collingwood A, Sneyd JR. Assessing fitness for surgery: a comparison of questionnaire, incremental shuttle walk, and cardiopulmonary exercise testing in general surgical patients. *Br J Anaesth* 2008; 101:774–80.
165. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, Greenberg DL, Staiger TO, Geist MJ, Vedvalti PA, Coffey JE, Mora MW, Johnson TR, Guray ED, Van Norman GA, Fihn SD. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med* 1999;159(18):2185.
166. Ashley EA, Raxwal V, Froelicher V. An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;44:55-67.
167. Sox HC, Garber AM, Littenberg B. The resting electrocardiogram as a screening test. *Ann Intern Med*. 1989;111:489-502.
168. Turnbull JM, Buck C. The value of preoperative screening investigations in otherwise healthy individuals. *Arch Intern Med* 1987;147:1101-5.

-
169. Grayburn PA, Hillis LD. Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. *An Intern Med* 2003;128:506-11.
170. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assess* 1997;1:1-62.
171. Liao Y, Lui K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, Colette P, et al. Major and minor electrocardiographic abnormalities and risk of death from coronary heart disease, cardiovascular diseases and all causes in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1494-500.
172. Landesberg G, Einav S, Christopherson R, et al. Perioperative ischemia and cardiac complications in major vascular surgery: importance of the preoperative twelve-lead electrocardiogram. *J Vasc Surg* 1997;26:570-8.
173. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, et al. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;151:508-13.
174. Klei WA, Bryson GL, Yang H, Kalkman CJ, Wells GA, Beattie WS. The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg* 2007;246:165-70.
175. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, Tateo IM, Mangano DT. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1996;125:433-41.
176. Wijeyesunder DN, Beattie WS, Karkouti K, Neuman MD, Austin PC, Laupacis A. Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d3695
177. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Barbour G, Lowry P, Irvin G, et al. The National Veterans Administration Surgical Risk Study: risk adjustment for the comparative assessment of the quality of surgical care. *J Am Coll Surg* 1995;180:519-31.
178. Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, Hux JE, Laupacis A. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1365-74.
179. Fleisher LA, Anderson GF: Perioperative risk: How can we study the influence of provider characteristics? *Anesthesiology* 2002;96:1039-41.
180. S. Ridley. Cardiac scoring systems - what is their value? *Anaesthesia* 2003; 58: 985-91.
181. Bertges DJ, Goodney PP, Zhao Y, et al. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2010;52:674-83. doi:10.1016/j.jvs.2010.03.031.
182. Pepe MS. *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. New York: Oxford University Press; 2003.
183. Goldman L. The Revised Cardiac Risk Index Delivers What It Promised. *Ann Intern Med*. 2010;152:57-8.

-
184. Braunwald E. Personal reflections on efforts to reduce ischemic myocardial damage. *Cardiovasc Res* 2002;56:332-8.
185. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-402.
186. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292:344-50.
187. Rodseth RN, Lurati Buse GA, MD, Bolliger D, Burkhart CS, Cuthbertson BH, Gibson SC, Mahla E, Leibowitz DW, Biccari BM. The Predictive Ability of Pre-Operative B-Type Natriuretic Peptide in Vascular Patients for Major Adverse Cardiac Events An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:522-9.
188. Haaf P, Reichlin T, Corson N, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, et al. B-type natriuretic peptide in the early diagnosis and risk stratification of acute chest pain. *Am J Med* 2011;124:444-52.
189. Neyou A, O'Neil B, Berman AD, Boura JA, McCullough PA. Determinants of markedly increased B-type natriuretic peptide in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2011;29:757-67.
190. Nadir MA, Witham MD, Szejewski BR, Struthers AD. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2011;107:662-7.
191. Turner KL, Moore LJ, Todd SR, Sucher JF, Jones SA, McKinley BA, et al. Identification of cardiac dysfunction in sepsis with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Surg* 2011;213:139-47.
192. Nozohoor S, Nilsson J, Algotsson L, Sjögren J. Postoperative increase in B-type natriuretic peptide levels predicts adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2011;25(3):469-75.
193. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W. et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;9:1606-12.
194. Gantzer ML, Understanding the Natriuretic Peptides. *Medical Laboratory Observer* May 2005.
195. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007;91(4):657-81.
196. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006;152(5):828-34.
197. Knebel F, Schimke I, Pliet K. et al NT- ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *J Card Fail* 2005;11(5suppl)38-41.
198. Feringa HH, Vidakovic R, Karagiannis SE, et al. Baseline natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia, troponin T release and heart rate variability in patients undergoing major vascular surgery. *Coron Artery Dis* 2007;18:645-51.
199. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84.

-
200. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *NEJM* 2004;350:655–63.
201. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(2):72-80.
202. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
203. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2010; 159(6):972-8.
204. McQueen MJ, Kavsak PA, Xu L, Shestakovska O, Yusuf S. Predicting myocardial infarction and other serious cardiac outcomes using high-sensitivity cardiac troponin T in a high-risk stable population. *Clin Biochem* 2013; 46(1-2):5-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.003. Epub 2012 Oct 9.
205. Karakas M, Koenig W. Improved peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013; 34(11):796-8.
206. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayert J, Fransis DP. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* doi:10.1136/heartjnl-2013-304262