UTJECAJ KOMPLETNOSTI REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA OPORAVAK DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

Šipić, Tomislav

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:773057

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Tomislav Šipić

UTJECAJ KOMPLETNOSTI REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA OPORAVAK DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

Doktorski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Tomislav Šipić

UTJECAJ KOMPLETNOSTI REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA OPORAVAK DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

Doktorski rad

Osijek, 2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Krešimir Štambuk, dr.med.

Rad ima 84 lista.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebice supruzi Ivani, na podršci i strpljenju.

Zahvaljujem se svim kolegama koji su zajedno sa mnom sudjelovali u izradi ovog rada.

Zahvaljujem se i svojem mentoru doc. dr. sc. Krešimiru Štambuku za podršku i savjete u cjelokupnom postupku nastanka ovog rada.

SADRŽAJ

1. **UVOD** 1
   1.1. Dijastolička funkcija lijeve klijetke 1
   1.2. Uzroci dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke 3
   1.3. Ishemija kao uzrok dijastoličke disfunkcije 5
   1.4. Ehokardiografski parametri dijastoličke funkcije srca 6
      1.4.1. Ehokardiografski pokazatelji dijastoličke disfunkcije srca 9
         1.4.1.1. Otežana relaksacija srčanog mišića 9
         1.4.1.2. Pseudonormalizacija 10
         1.4.1.3. Restrikcija 10
   1.5. BNP 11
   1.6. Invazivna procjena dijastoličke funkcije srca 15
   1.7. Kompletnost revaskularizacije srčanog mišića 17
   1.8. Povezanost dijastoličke disfunkcije, revaskularizacije, BNP-a i invazivnih parametara 19
2. **HIPOTEZA** 21
3. **CILJEVI ISTRAŽIVANJA** 22
4. **ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA** 23
   4.1. Dizajn istraživanja 23
      4.1.1. Kriteriji uključenja 24
      4.1.2. Kriteriji isključenja 24
      4.1.3. Plan i shema istraživanja 24
      4.1.4. Principi metoda mjerenja promatranih analita 27
         4.1.4.1. Kompletna krvna slika 27
         4.1.4.2. Kreatinin 27
         4.1.4.3. BNP 27
         4.1.4.4. Troponin I (cTnI) 28
   4.2. Statistička obrada 29
         4.2.1. Statističke metode 29
         4.2.2. Analiza snage testa 29
5. **REZULTATI** 30
6. **DISKUSIJA** 52

7. **ZAKLJUČAK** 64
8. **SAŽETAK** 65
9. **SUMMARY** 67
10. **LITERATURA** 69
11. **ŽIVOTOPIS** 79

POPIS KRATICA

ACX – arterija cirkumfleksa
AMI – akutni infarkt miokarda (engl. Acute Myocardial Infarction)
ASK – acetilsalicilna kiselina
ATP – adenozin trifosfat
AV – aortna valvula
Alat - predstavlja krivulju kasnog dijastoličkog protoka na tkivnom dopleru mjerenu lateralno
A val – predstavlja krivulju kasnog dijastoličkog protoka kroz mitralnu valvulu
a´ val – predstavlja krivulju kasnog dijastoličkog protoka kroz mitralnu valvulu mjerenu tkivnim doplerom
BNP - moždani natriuretski peptid (engl. Brain Natriuretic Peptide)
Caanta – kalcijev antagonist
CABG – operacija aortokoronarnog premoštenja (engl. Coronary Artery Bypass Grafting)
CNP - C tip natriuretskog peptide
COOH – karboksilna skupina
cTnI – troponin I
D.D. – dijatolička disfunkcija
DIURETCHLP – diuretik Henleove petlje
DM – šećerna bolest
DNP - dendroaspis natriuretski peptid
D val – predstavlja krivulju venskog protoka u dijastoli
DT – vrijeme deceleracije (engl. Deceleration Time)
E val – predstavlja krivulju ranog dijastoličkog protoka kroz mitralnu valvulu
e´val - predstavlja krivulju ranog dijastoličkog protoka kroz mitralnu valvulu mjerenu tkivnim doplerom
E/A – predstavlja kvocijent E i A vala

E/e´lat – kvocijent vrijednosti dva vala mjerena lateralno

E/E´sept - kvocijent vrijednosti dva vala mjerena septalno

Elat – predstavlja krivulju ranog dijastoličkog protoka na tkivnom dopleru mjerenu lateralno

EFLV – ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. Ejection Fraction Left Ventricle)

EKG – elektrokardiogram

F – jedinica promjera za kateter (engl. French)

FFR – procjena koronarnog protoka (engl. Fractional Flow Reserve)

GMP – gvanozin monofosfat

Hgb – hemoglobin

HLP - hiperlipoproteinemija

IABP – intraaortalna balon pumpa

IVRT- izovolumno vrijeme relaksacije (engl. Isovolumic Relaxation Time)

IVS – interventrikulski septum

KOBP – kronična opstrukcijska bolest pluća

LA – lijevi atrij (engl. Left Atrium)

LAD – glavna lijeva koronarna arerija (engl. Left Anterior Descending)

LBBB – kompletni blok lijeve grane (engl. Left Bundle Branch Block)

Ln – logaritamska vrijednost

LVEDD – dijastolički promjer lijeve klijetke (engl. Left Ventricle Enddiastolic Diameter)

LVEDP – krajnji dijastolički tlak lijeve klijetke (engl. Left Ventricular End Diastolic Pressure)

MAC – kalcifikati mitralnog prstena (engl. Mitral Anulus Calcification)

MACE – veliki štetni kardijalni događaji (engl. Major Adverse Cardiac Events)

MV – mitralna valvula

mg – milligram

nm – nanometar

NPR A - receptor A natriuretskog peptida

NPR B - receptor B natriuretskog peptida

NPR C – receptor C natriuretskog peptide

dP/dt – omjer tlaka i vremena (p – engl. pressure - tlak, t engl. time - vrijeme)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. Percutaneous Coronary Intervention)

PG – gradijent tlaka (engl. Pressure Gradient)

PHT – engl. Pressure Half Time

PR interval – vrijednost između p i r vala

PREVCABG – prethodno učinjen operativni zahvat aortokoronarnog premoštenja

PREVMI – prethodno preboljeli infarkt miokarda

PREVPCI – prethodno učinjena perkutana koronarna intervencija

RR – arterijska hipertenzija

S val – predstavlja krivulju venskog protoka u sistoli

S/D – kvocijent venskog protoka između sistole i dijastole

SPECT – perfuzijska scintigrafija miokarda (engl. Single-photon Emission computed Tomography)

TDI – tkivni dopler (engl. Tissue Doppler Imaging)

ug/L – mikrogram po litri

Ƭ (tau) – vremenska konstanta relaksacije

dV/dP – omjer volumena i tlaka (v – engl. volume - volumen, p – engl. pressure – tlak)

POPIS SLIKA I TABLICA

SLIKE

Slika 1.2.-1. Dijastolička disfunkcija i preživljenje 4

Slika 1.5.-1. Biokemijski sastav ANP-a, BNP-a, CNP-a i DNP-a 11

Slika 1.5.-2. Struktura i nastanak BNP-a 12

Slika 1.6.-1. Odnos tlaka u lijevoj klijetci i pretklijetci u odnosu na ekg 15

Slika 4.1.3.-1. Shema istraživanja 26

Slika 4.2.2.-1. Analiza snage testa 29

Slika 5.1. Distribucija s obzirom na broj žila na kojima je učinjena intervencija u bolesnika s kompletnom i inkompletnom revaskularizacijom 33

Slika 5.2. Intervencija na jednoj žili. Distribucija po žilama u bolesnika s kompletnom i inkompletnom revaskularizacijom 34

Slika 5.3. Intervencija na dvije žile. Distribucija po žilama u bolesnika s kompletnom i inkompletnom revaskularizacijom 34

TABLICE

Tablica 5.1. Usporedbe pojedinih kategorijskih socio-demografskih i kliničkih varijabli između ispitanih skupina kompletne i inkompletne revaskularizacije 31

Tablica 5.2. Usporedba vrijednosti oporavka D.D. u odnosu na početak, nakon 3. mjeseca i na kraju ispitivanja (6 mjeseci) kod inkompletne i kompletne revaskularizacije, te na ukupnom uzorku 32
Tablica 5.3. Razlike u kontinuiranim kliničkim vrijednostima između inkompletne i kompletne revaskularizacije na početku istraživanja 35
Tablica 5.4. Razlike u kontinuiranim kliničkim vrijednostima između inkompletne i kompletne revaskularizacije na prvoj kontroli 37
Tablica 5.5. Razlike između početnih i prvih kontrolnih vrijednosti pojedinih kontinuiranih varijabli u inkompletnoj revaskularizaciji 38
Tablica 5.6. Razlike između početnih i prvih kontrolnih vrijednosti pojedinih kontinuiranih varijabli u kompletnoj vaskularizaciji 39
Tablica 5.7. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja 40
Tablica 5.8. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli te neposredno nakon zahvata (odnosi se samo na LVEDP 2) u odnosu na stupanj dijastoličke disfunkcije (D.D.) na prvoj kontroli 41
Tablica 5.9. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja u skupini s inkompletnom revaskularizacijom 42
Tablica 5.10. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli odnosno nakon procedure (ovo se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli u skupini s inkompletnom revaskularizacijom 43
Tablica 5.11. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja u skupini s kompletnom revaskularizacijom 44
Tablica 5.12. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli, odnosno nakon zahvata (LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli u skupini s kompletnom revaskularizacijom 45
Tablica 5.13. Povezanost razine BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli, odnosno nakon zahvata (ovo se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na početku i na prvoj kontroli u odnosu na tip revaskularizacije 46
Tablica 5.14. Usporedba skupina BNP-a na početku (< i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije na početku istraživanja 47
Tablica 5.15. Usporedba skupina BNP-a nakon 3. mjeseca (< i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije nakon 3. mjeseca 48

Tablica 5.16. Usporedba skupina BNP-a nakon 6 mjeseci (skupine < i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije nakon 6 mjeseci 49
Tablica 5.17. Potpuni oporavak DD u odnosnu na skupine revaskularizacije 50
Tablica 5.18. Bilo kakav oporavak DD u odnosu na skupine revaskularizacije 50
Tablica 5.19. Bilo kakav oporavak dijastoličke funkcije u odnosnu na skupine revaskularizacije 51

1. UVOD

1.1 DIJASTOLIČKA FUNKCIJA LIJEVE KLIJETKE

Srčani ciklus predstavlja kontinuum neprekidno ponavljajućih radnji, a sastoji se od kontrakcije i relaksacije srčanog mišića. Dok se za vrijeme sistole srčani mišić kontrahira te reducira u svom volumenu, za vrijeme dijastole događa se upravo suprotno: srčani mišić se opušta i širi te je spreman za utok krvi i novi srčani ciklus. Premda se radi o opuštanju srčanog mišića, dijastola nije samo pasivan proces. Slično kao i pri kontrakciji srčanog mišića, kod relaksacije srčanog mišića bitno je aktivno međudjelovanje kontraktilnih proteina aktina i miozina, potpomognuto ionom kalcija. Radi se o procesu pri čemu se troše značajne količine energije (ATP-a) i koji je ovisan o funkciji miokardne stanice. Dijastola zauzima 60 – 75% srčanog ciklusa, što znači da naše srce tijekom života provede točno toliko vremena u dijastoli. Dijastola je nerijetko bila neopravdana zanemarena, budući da se gotovo uvijek veća važnost pridavala sistoličkoj funkciji odnosno ″srčanoj pumpi″. Pri tome se zapostavljala važnost pripreme za srčanu kontrakciju koja se odvija baš u razdoblju relaksacije, odnosno dijastole. Stoga, sistola i dijastola su u odnosu neraskidive međuovisnosti, vrlo slično kao i yin i yang, pa ih i neki autori slikovito uspoređuju s yinom i yangom funkcije srčanog mišića (1).

Odavno je poznato da dijastolička funkcija srca igra vrlo važnu ulogu u kliničkim manifestacijama različitih bolesti srca. Naime, gotovo u svim srčanim oboljenjima prvo bude kompromitirana dijastolička funkcija, a tek naknadno sistolička. Isto tako, različite kliničke manifestacije kod bolesnika s urednom sistoličkom funkcijom najčešće ovise o stupnju dijastoličke disfunkcije srca (2). Disfunkcija srčanog mišića, neovisno o tome bila sistolička ili dijastolička (najčešće je kombinirana), ako je neliječena, dovodi do srčanog zatajenja koje predstavlja krajnji stadij bolesti srca, a također i velik javnozdravstveni problem zbog visokog morbiditeta i posljedičnog mortaliteta (3,4). Potrebno je napomenuti da osim srčane insuficijencije čiji je uzrok primarno kompromitirana sistolička funkcija (a samim tim gotovo uvijek i dijastolička), razlikujemo i srčanu insuficijenciju uzrokovanu primarno dijastoličkom disfunkcijom (uz očuvanu sistoličku funkciju!). Tada govorimo o srčanoj insuficijenciji s očuvanom sistoličkom funkcijom (5,6).

Temeljem brojnih provedenih istraživanja u zadnjih dvadesetak godina, detaljnije je shvaćena važnost dijastoličke funkcije. Sa ciljem njezina proučavanja i analize razvijena je struka s nazivom dijastologija (7). Količina krvi koju klijetka može prihvatiti determinirana je osnovnim sastavnicama normalne hemodinamike između lijevog atrija i lijeve klijetke, a to su: relaksacija srčanog mišića, dijastolički tlak punjenja, te rastezljivost (ili komplijansa) klijetke. Dijastola se fiziološki dijeli u 4 razdoblja: izovolumna (izometrička) relaksacija, razdoblje brzog punjenja, razdoblje sporog punjenja (ili dijastaza) i razdoblje atrijske kontrakcije (8-12). Za vrijeme izovolumne relaksacije, koja predstavlja najraniji dio dijastole, klijetke su opuštene a sve četiri valvule su zatvorene. Dolazi do naglog opadanja tlaka u lijevoj klijetki, a u trenutku kada on postane niži od tlaka u pretklijetci, dolazi do otvaranja atrioventrikulske valvule te punjenja klijetke krvlju što čini fazu brzog punjenja. Zaključno sa ovom fazom oko 70% ukupne količine krvi uđe u klijetku. Na nju se nastavlja faza sporog punjenja (zove se još i dijastaza) u kojoj vrlo mala količina krvi utječe u klijetku. Posljednju fazu dijastole čini atrijska kontrakcija koji doprinosi s preostalih 25 – 30% količine krvi. Atrijska sistolička kontrakcija se odvija za vrijeme dijastole ventrikula. Dijastolička funkcija srca je kompleksan proces koji je determiniran dvama faktorima – relaksacijom srčanog mišića, što predstavlja aktivan proces koji zahtijeva energiju, te rastezljivošću lijeve klijetke što je pasivan proces (13).

Relaksacija miokarda lijeve klijetke je složeno, o energiji ovisno zbivanje, tijekom kojeg se kontraktilni elementi sarkomere deaktiviraju, te miofibrili vraćaju na svoju početnu, predkontrakcijsku dužinu. U zdravom srcu, ventrikulska relaksacija, započinje već sredinom sistole klijetke i nastavlja se u vremenu prve trećine dijastoličkog punjenja. Ventrikulska relaksacija odražava stupanj i trajanje pada tlaka u klijetki po završenoj sistoličkoj kontrakciji, a izražava se vremenom potrebnim za povratak miofibrila u razdoblje izometričkog (izovolumijskog) opuštanja. Komplijansa (prilagodljivost, rastezljivost) ventrikula opisuje se kao pasivna odlika promjene volumena lijeve klijetke tijekom dijastoličkog punjenja. Ovisna je o elastičnim svojstvima miokarda i učinkovitosti, odnosno brzini i potpunosti relaksacije sarkomera.

Normalna dijastolička funkcija definira se kao sposobnost miokarda za relaksacijom i rastezljivošću stijenki, što rezultira sposobnošću klijetki za prihvaćanjem odgovarajućeg volumena krvi u određenom trenutku zadržavajući niske tlakove punjenja. Koncepcijski gledano, dijastola predstavlja vrijeme u kojem se srčani mišić, nakon učinjene kontrakcije,

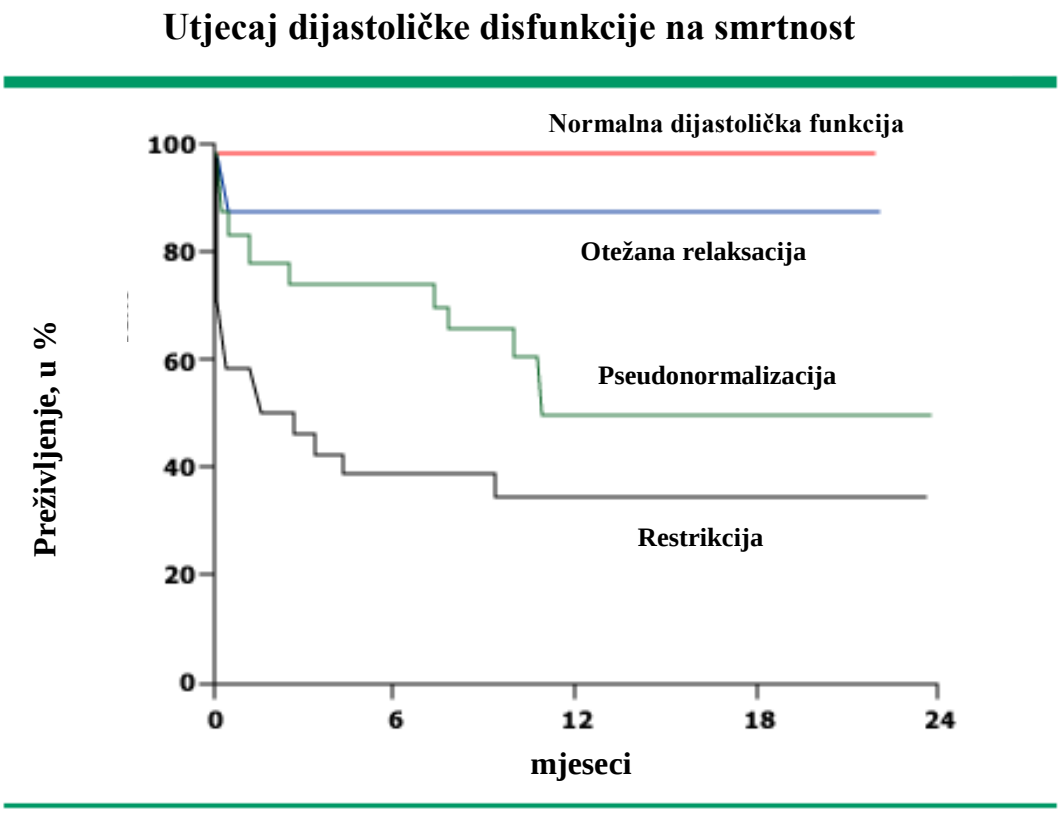
opušta i širi te priprema za novi srčani ciklus, u kojem se kontraktilni elementi vraćaju na predkontrakcijsku razinu (14).

1.2. UZROCI DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

S druge strane, dijastolička disfunkcija nastupa kada su navedeni procesi kompromitirani, bilo zbog strukturalnih (npr. hipertrofija) ili funkcionalnih (npr. ishemija) poremećaja, što rezultira otežanom relaksacijom i/ili povećanom krutošću miokarda. Spomenuti procesi u konačnici dovode do povišenog krajnjeg dijastoličkog tlaka klijetke što retrogradno dovodi do porasta tlaka u lijevoj pretklijetci te plućnoj cirkulaciji (ili, ako se radi desnom srcu, sistemskom venskom bazenu). Rezultat navedenog je pomak predominantnog punjenja lijeve klijetke iz rane dijastole u kasnu u ranijim fazama poremećaja, a ako poremećaj progredira, u kasnijim fazama rezultira praktički potpunim izostankom punjenja klijetke u kasnoj fazi dijastole (15 - 18). Ovdje je potrebno navesti da postoje i fiziološki uzroci promijenjene dijastoličke funkcije, a u njih spadaju dob (koja predstavlja fiksni uzrok), srčana frekvencija te respiracijski ciklus koji ne predstavljaju promjenjive uzroke. Osim već navedenog starenja, što je prirodan proces obilježen smanjenom relaksacijom i povećanom krutošću klijetke, mnogi su drugi uzroci dijastoličke disfunkcije. Uzroci koje epidemiološki najčešće srećemo i koji na nju imaju najveći utjecaj i najviše je kompromitiraju su ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, sve vrste hipertrofija lijeve klijetke (npr. valvularne bolesti ili hipertrofijska kardiomiopatija), zatim infiltrativne kardiomiopatije (npr. srčana amiloidoza ili sarkoidoza koje se patofiziološki najčešće manifestiraju restrikcijskom kardiomiopatijom) te bolesti perikarda (konstrikcijski perikarditis, akutni ili kronični perikardijalni izljev) (15, 16). Preostali prepoznati uzroci dijastoličke disfunkcije su šećerna bolest (s dijabetičkom kardiomiopatijom)(19), kronična bubrežna insuficijencija (20), a svakako joj doprinosi i debljina te sedarni nači života. Što se kliničke slike tiče, izolirana dijastolička disfunkcija srca počinje inaparentno, to jest, u ranim fazama može se manifestirati blažom zaduhom koja se javlja pri opterećenjima. Najčešće se registrira ultrazvučno, može se registrirati invazivnim mjerenjem (patološki endijastolički tlak) ili laboratorijski (povišenom vrijednošću BNP-a - premda ne uvijek), no bolesnik je bez bitnijih simptoma. Tijekom godina, ako se ne liječi, neovisno o starenju, ona najčešće progredira, a nedvojbeno je dokazano da je dijastolička disfunkcija prediktor nastanka srčane insuficijencije, većeg morbiditeta i mortaliteta –

odnosno, što je veća disfunkcija to je veći mortalitet (21, 22). Dobar primjer za to je studija provedena u Okrugu Olmsted, u Minesoti, kojom je u općoj populaciji prospektivno praćen razvoj dijastoličke disfunkcije kroz 4 godine (23). Nedvojbeno je dokazano da izolirana dijastolička disfunkcija, ukoliko nije liječena, progredira i dovodi do većeg postotka srčanog zatajenja (neovisno o sistoličkoj funkciji srčanog mišića), čime pridonosi većem morbiditetu i mortalitetu. Do sličnih su zaključaka došla još dva različita istraživanja provedena u općoj populaciji (24, 25, slika 1)

Slika 1.2.-1. *Dijastolička disfunkcija i preživljenje*



Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. J Am Coll Cardiol 2000;36:1841

1.3. ISHEMIJA KAO UZROK DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE

Ishemija predstavlja jedan o najvažnijih čimbenika nastanka dijastoličke disfunkcije (4, 6).

Ishemija prouzroči reverzibilan poremećaj relaksacije srčanog mišića u podlozi kojeg su multiple frakture mostića aktina i miozina koje, zbog nemogućnosti ili usporavanja relaksacije miocita, stvaraju stanje ″parcijalne perzistentne sistole″, što značajno povećava dijastolički tlak. Dva su temeljna tipa ishemije: ishemija opskrbe i ishemija na zahtjev. Ishemija opskrbe je akutna novonastala ishemija, a ishemija na zahtjev je kronična, a klinički se manifestira u stanjima povećane potražnje za kisikom.

Akutna okluzija krvne žile (npr. u infarktu miokarda) predstavlja primjer ishemije opskrbe. U najranijoj fazi dovodi do paradoksalnog porasta srčane rastezljivosti (to jest preostali segmenti srčanog mišića se hiperkontrahiraju da bi nadoknadili manjak kontraktiliteta prouzročen akutnom okluzijom žile) (13, 26), no to traje kraće vrijeme. Nakon 30 – 60 minuta nastupa pad srčane rastezljivosti i izrazitija dijastolička disfunkcija. Ukoliko je uspješna reperfuzija učinjena u navedenom vremenu, dolazi do brzog oporavka dijastoličke funkcije lijeve klijetke (27). Ukoliko je reperfuzija zakašnjela - (najčešće već od 90 - 120 minuta nakon početka ishemije), nastavlja se razdoblje dijastoličke disfunkcije uslijed povećanja krutosti lijeve klijetke (13) i može biti parametar ishemijske ozljede. Nakon uspješne revaskularizacije (perkutana koronarna intervencija ili aortokonarno premoštenje), započinje proces oporavka dijastoličke funkcije koji traje nekoliko dana do nekoliko tjedana, a taj se fenomen naziva postishemijski dijastolički „stunning“ miokarda (na hrvatskom „omamljenost“) (26, 28-34).

Ishemija na zahtjev predstavlja vrstu ishemije koja nastaje prilikom fizičkog (ili medikamentnog) opterećenja kod bolesnika sa suženim koronarnim arterijama, gdje uslijed manjka kisika dolazi do pretjerane potrošnje (i manjka ATP-a), što rezultira manjkom energije te posljedičnom otežanom relaksacijom miokarda i smanjenom rastezljivošću miokarda, što sve u konačnici dovodi do dijastoličke disfunkcije (24-26).

Razlika između ishemije opskrbe i ishemije na zahtjev je u činjenici da se u ishemiji na zahtjev dijastolička rastezljivost smanjuje akutno, dok kod ishemije opskrbe (npr. infarkt miokarda), paradoksalno, u prvoj fazi dolazi do porasta dijastoličke rastezljivost. Ukoliko akutni poremećaj traje dulje od 30 – 60 minuta, i u tom razdoblju ne dođe do rezolucije ishemije, također dolazi do smanjenja dijastolička rastezljivosti (komplijanse). U konačnici,

neovisno o kojoj se vrsti ishemije radi, kroz duže vrijeme ona dovodi do dijastoličke disfunkcije. Zaključno možemo reći: što je veća ishemija, to je veća dijastolička disfunkcija.

Kronično ishemičan miokard, ali uz prisutan vijabilitet, ulazi u stanje hibernacije (*engl. Myocardial Hybernation*). Hibernirajući miokard predstavlja stanje kronične hipoperfuzije inače još uvijek vijabilnog miokarda, uslijed čega dolazi do poremećene srčane funkcije. Funkcija se može popraviti uspostavom normalne cirkulacije (revaskularizacija) ili smanjenom potražnjom za kisikom (npr. uslijed smanjenje snage kontraktiliteta, snižene srčane frekvencije uslijed uzimanja beta blokatora) (35-38). Poboljšanje cirkulacije u hibernirajućem miokardu nakon učinjene perkutane intervencije jasno je dokazano magnetskom rezonancijom srca (39).

Ovdje je još potrebno navesti da se neposredno nakon učinjene uspješne perkutane intervencije (ili operacije aortokoronarnog premoštenja) u kronično ishemičnom miokardu, dakle, nakon uspješne revaskularizacije, nastavlja razdoblje dijastoličke disfunkcije uslijed povećanja krutosti lijeve klijetke (što može biti i parametar ishemijske ozljede). Uslijed navedenog, neposredno nakon intervencije ne dolazi do pada krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke, već isti tranzitorno može i porasti (40, 41).

1.4. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI DIJASTOLIČKE FUNKCIJE SRCA

Nakon što su Appleton i suradnici 1988. godine objavili članak o promatranju dinamičkog punjenja lijeve klijetke doplerskom tehnikom ultrazvuka srca (42), istraživanja su nastavljena u istom smjeru, te su u posljednja dva i pol desetljeća učinjene brojne studije o načinu punjenja klijetke u dijastoli, a ultrazvuk srca je, kao neinvazivna i relativno lako dostupna pretraga, postao zlatnim standardom u procjenjivanju dijastoličke funkcije i prepoznavanju paramatera koji upućuju na dijastoličku disfunkciju srčanog mišića (9-11, 43-46).

Promatranjem dinamičkog punjenja lijeve klijetke putem doplerske tehnike procjenjuje se njezina funkcija, a krivulju protoka daju signali pulsirajućeg doplera odaslani s mlaza strujanja krvi na mjestu utoka u lijevu klijetku, između vršaka mitralnih listića. Najbolje se prikazuju i analiziraju iz apikalne ultrazvučne pozicije (projekcija 4 srčane šupljine) (44-48).

Dopler krivulja dijastoličkog protoka kroz atrioventrikulske valvule je krivulja sa dva vrška koja odgovaraju dvjema fazama utoka i odraz je promjena tlaka između atrija i ventrikula.

Prvi je vršak u ranoj dijastoli, E val (od *engl. early, na hrvatskom rani*), a drugi je A val lociran u kasnoj dijastoli. Pri normalnom protoku i dijastoličkoj funkciji E val je veći od A vala. Po završetku sistole ventrikula, tlak u lijevoj klijetki naglo opada, pa i ispod razine tlaka u atriju kao odraz ventrikulske relaksacije koja je nastupila. Tada, pod hidrodinamskom snagom volumena krvi u lijevom atriju započinje otvaranje atrioventrikulskih valvula i slijedi rano punjenje klijetke (uzlazni krak E vala), a zatim brzo punjenje klijetke izazvano efektom usisavanja, sukcije, što nastaje pri opuštanju ventrikula (vršak E vala). Porastom volumena krvi u ventrikulu, tlak ponovno počinje rasti, gradijent tlaka između pretklijetke i klijetke se smanjuje i time brzina utoka kroz atrioventrikulsku valvulu opada, (silazni krak E vala). Moguće je da tlak u klijetki i nadiđe tlak u pretklijetki, ali utok će se i pored toga nadalje nastaviti silom inercije (razdoblje dijastaze). Nastupom atrijske kontrakcije raste tlak u atriju i pri tome izazvana pozitivna dinamska snaga dovodi do ponovnog ubrzanja protoka krvi kroz atrioventrikulsku valvulu (A val). U kliničkoj primjeni pojednostavljeno se prikazuje E val kao odraz aktivne relaksacije ventrikula, a A val kao odraz aktivne ventrikulske relaksacije i pasivne ventrikulske rastezljivosti ili komplijanse.

Inače, val E doživljava najčešće promjene tijekom života, a promjene započinju već u prenatalnom razdoblju, pa sve do starosti (48).

Normalna dijastolička funkcija karakterizirana je slijedećim ultrazvučnim parametrima: $0{,}75<E/A< 1{,}5$, DT (vrijeme decelaracije 160 – 240ms), IVRT je urednog trajanja (refrentni interval iznosi 100+/-10ms), $e´\geq 10$ cm/s – pri čemu e´predstavlja rani transmitralni protok na tkivnom dopleru *(engl. TDI od Tissue Doppler Imaging)*, $E/e´<10$, a $S \geq D$ na krivulji utoka plućnih vena pri čemu je S punjenje u sistoli, a D u dijastoli (43-45).

Izovolumijsko ili izometričko vrijeme relaksacije (*IVRT, engl. Isovolumic Relaxation Time*) za lijevi ventrikul je vrijeme koje protekne od trenutka zatvaranja aortne valvule do trenutka početka utoka krvi kroz mitralnu valvulu. Sve 4 valvule su zatvorene, ventrikul opušten na svom prvotnom volumenu, miofibrili se vraćaju na svoju osnovnu, predkontrakcijsku dužinu. Dakle, IVRT, predstavlja vrijeme koje je potrebno za opadanje tlaka u lijevoj klijetki nakon sistole. Vrijeme potrebno za opuštanje klijetke ne ovisi samo o stupnju relaksacije već i o tlaku u lijevoj klijetki u vrijeme zatvaranja aortne valvule *(naknadno opterećenje, engl. Afterload)*, tlaku u lijevom atriju u trenutku otvaranja mitralne valvule *(predopterećenje, engl. Preload)* i o frekvenciji srca. Produženo IVRT (znači da je opadanje tlaka u lijevoj klijetci nakon sistole usporeno – npr. visok je telesistolički tlak) jedan je od najranijih indikatora poremećaja u dijastoličkom punjenju i djelotvornosti lijeve klijetke. Skraćeno izovolumijsko vrijeme gotovo uvijek je znak povećanog tlaka u lijevom atriju, ali, za procjenu karaktera

miokarda neće biti dovoljan parametar, već samo udružen sa drugima pokazateljima (9-11, 43-48). Vrijeme izometričke relaksacije se skraćuje kod povećanog predopterećenja (npr. povišen je tlak u lijevom atriju) i time povišenog tlaka u lijevoj klijetki, naime ventrikul se brže ispuni krvlju, dostižući brže svoj prvotni volumen (npr. kod restrikcijske kardiomiopatije).

Vrijeme deceleracije (DT – *engl. Deceleration Time*) je vrijeme opadanja brzine ranog utoka krvi iz pretklijetke u klijetku. (vrijeme silaznog kraka E vala od vrha do dna). Normalna vrijednost vremena decelaracije iznosi 160 – 240ms; pri otežanoj relaksaciji je produženo (>240ms), dok je pri restrikcijskom obrascu punjenja skraćeno (najčešće < 140ms). Pri psedonormalizaciji je u normalnim granicama.

Tkivni dopler *(engl.Tissue Doppler Imaging)* omogućuje mjerenje visokih amplituda i niskih frekvencija doplerskih signala koji nastaju pokretima miokarda (49-51). Koristi se uz klasičnu doplersku analizu mitralnog protoka. Pri analizi mitralnog protoka, kao i kod klasične doplerske analize, razlikujemo 2 vala: e´val predstavlja utok u ranoj dijastoli, a a´ utok u kasnoj dijastoli, odnosno atrijski doprinos. Najvažniji ehokardiografski parametar u određivanju stupnja dijastoličke disfunkcije je omjer E/e´lat kada se uspoređuje s ostalim doplerskim parametrima (45, 49). Za svaki pojedini stupanj dijastoličke disfunkcije postoji određeni kvocijent E/e´kako je i navedeno u daljnjem tekstu.

Ultrazvučno analizirajući dijastoličku funkciju srca potrebno je voditi računa i o fiziološkim uzrocima kao što su već prije spomenuti dob, srčana frekvencija, respiracije i PR interval, što sve može utjecati na rezultat (43). Dob fiksno mijenja punjenje lijeve klijetke. Ovisnost brzine utoka o respiraciji može biti najviše do 20-tak posto. Brza srčana frekvencija skraćuje dijastolu, praktički dokida dijastazu te dovodi do preklapanja E i A vala i smanjuje njihov kvocijent. Slično tome i produžen PR interval dovodi do ″približavanja″, ponekad čak i do ″preklapanja″A vala s E valom.

Neki uzroci su tehničke prirode (slabiji ehokardiografski prozor, neodgovarajući kut prikaza i nužnost usporedbe protoka na istim mjestima, o čemu također treba voditi računa prilikom ultrazvučne analize. (43).

1.4.1. EHOKARDIOGRAFSKI POKAZATELJI DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE SRCA

Ehokardiografski razlikujemo četiri stupnja dijastoličke disfunkcije: poremećena relaksacija (blagi poremećaj), pseudonormalizacija (umjereni poremećaj), restrikcija (reverzibilna) te ireverzibilna restrikcija (teški poremećaji)(9-11, 43-46). Svaki od navedenih poremećaja ima svoje patofiziološke karakteristike. Usporeno opuštanje klijetke usporava i produžuje i pad tlaka u lijevoj klijetki, a time i otvaranje mitralne valvule. Odgađa se neophodan transmitralni gradijent tlaka u ranoj dijastoli čime se smanjuje sposobnost sukcije i time smanjuje brzina ranog punjenja uz produženo vraćanje brzine utoka na osnovnu liniju, 0. brzinu (produženo vrijeme deceleracije). Nadoknada punjenja nastupa putem atrijske kontrakcije, viši je A val aktivnog punjenja, odnosno smanjen E/A odnos. Osim prethodno navedenih uzroka dijastoličke disfunkcije (vidi poglavlje 1.2.) mnoštvo je i drugih čimbenika koji mogu utjecati na promjenu dijastoličke funkcije, i tome treba voditi računa jer mogu utjecati na rezultat analize (vidi zadnja dva odjeljka prethodnog poglavlja).

1.4.1.1. OTEŽANA RELAKSACIJA

Otežana relaksacija predstavlja I stupanj dijastoličke disfunckije. Ultrazvučna obilježja otežane relaksacije su: E/A ≤ 0,75, DT je produljeno (DT > 240ms), IVRT je produljeno (>110ms), e´<7 cm/s pri čemu e´predstavlja rani transmitralni protok na tkivnom dopleru, E/e´<10, a S>D na krivulji utoka plućnih vena pri čemu je S punjenje u sistoli, a D u dijastoli. Tlakovi punjenja klijetke su u slučaju ovog poremećaja još uvijek u granicama normale, a odnos E/e´ sličan odnosu normalne dijastoličke funkcije (budući da su i E i e´slično reducirani). Tip ´poremećene relaksacije´ ali uz povećan tlak u lijevom atriju u bolestima povećanog predopterećenja praćenih dilatacijom atrija i ventrikula daje svoju karakterističnu doplersku krivulju. Povećan volumen i time povišen tlak u atriju dat će dovoljno brzi protok ranog punjenja (visok E val) i time učiniti da omjer E/e´ bude > 15, no uz E/A < 1. Tu govorimo o Ia tipu poremećene relaksacije. Daljnjim rastom tlaka punjenja klijetke krivulja se “pseudonormalizira”(vidi pod psedonormalizacija 1.4.1.2.) (52).

1.4.1.2. PSEUDORMALIZACIJA

"Pseudonormalizacija" predstavlja II stupanj dijastoličke disfunkcije. Ultrazvučne karakteristike doplerski mjerenog (uključujući i tkivni dopler) protoka preko mitralne valvule pri obrascu "pseudonormalizacije" su sljedeće: 0,75<E/A<1,5, DT 160 – 240ms, IVRT iznosi 100+/-10ms, e´<7 cm/s, E/e´>10, a S<D na krivulji utoka plućnih vena pri čemu je S punjenje u sistoli, a D u dijastoli. Omjer E/e´ovdje je povišen, premda je e´snižen, no zbog povećane razlike tlakova između pretklijetke i klijetke (koja je patološka) dolazi do značajnog porasta ranog punjenja lijeve klijetke što rezultira porastom E vala. Potrebno je napomenuti da se u pseudonormalizacijskom obrascu punjenja sve odvija uz povišene tlakove punjenja.

1.4.1.3. RESTRIKCIJA

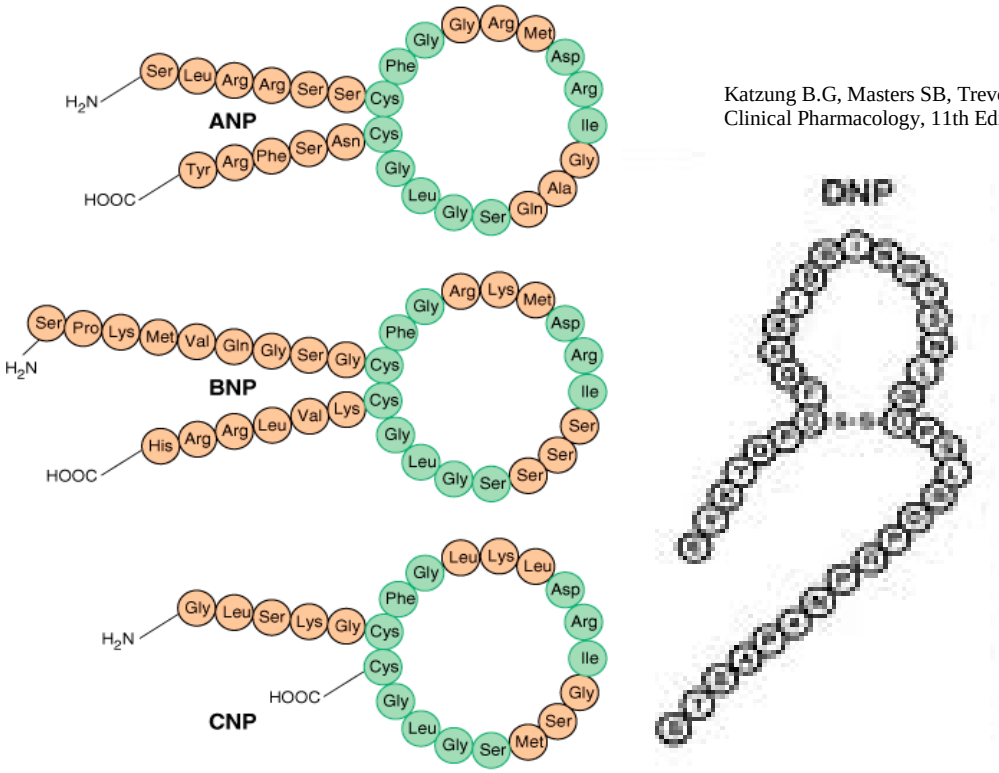
Restrikcijski tip dijastoličke disfunkcije predstavlja teži oblik dijastoličkog poremećaja; dijeli se u reverzibilnu restrikciju (tip III dijastoličke disfunkcije) te ireverzibilnu restrikciju (tip IV dijastoličkog poremećaja). Ultrazvučne karakteristike restrikcije su sljedeće: E/A > 1,5, vrijeme deceleracije je skraćeno – DT < 140ms, IVRT je skraćeno (<90ms, najčešće <70ms), e´< 7cm/s, a E/e´≥10, a S<D na krivulji utoka plućnih vena pri čemu je S punjenje u sistoli, a D u dijastoli.

Restriktivni obrazac punjenja manifestira se poremećenom prilagodljivosti i rastezljivosti lijeve klijetke, odnosno povećan rigiditet klijetke izaziva zadržavanje volumena krvi i time i porast tlaka u atriju što se očituje povećanom brzinom ranog punjenja, odnosno visokim E valom. Povećana brzina podržavana je većom hidrodinamskom snagom i skraćenim vremenom izovolumijske (izometričke) relaksacije. Tijekom srednje i kasne dijastole smanjena distenzibilnost lijeve klijetke izazvat će mnogo brže izjednačenje tlakova, brže izjednačavanje transmitralnog gradijenta iskazano na doplerskoj krivulji ranim nastupom kraka deceleracije, odnosno kraćim vremenom potrebnim za pad brzine protoka. Skraćenje vremena deceleracije ispod 150 msec ukazuje na povišen srednji tlak u lijevom atriju iznad 25 mmHg. Upravo preuranjeno izjednačavanje tlakova između lijevog atrija i lijevog ventrikula otežava aktivno punjenje atrijskom kontrakcijom, i A val je nizak. Reverzibilni tip restrikcije je nešto blaži oblik poremećaja, koji nije fiksan, i ukoliko se liječenjem započne ranije, može doći do oporavka. S druge pak strane, ireverzibilna restrikcija je trajna i ima vrlo lošu prognozu (52).

1.5. BNP

Otkriće de Bolda sa suradnicima iz 1981.g. da infuzija proizvedena od ekstrakata atrijskog tkiva uzrokuje značajnu diurezu u štakora, dovelo je 1984.g. do izolacije atrijskog natriuretskog peptida. ANP se kod ljudi primarno nalazi u srcu, i to u stanicama pretklijetki. Prvi je uvršten u skupinu natriuretskih peptida. Još u sedamdesetim godinama prošlog stoljeća izoliran je natriuretski peptid iz mozga svinje te je posljedično nazvan BNP *(engl. Brain Natriuretic Peptide),* odnosno na hrvatskom moždani natriuretski preptid. Otkriveno je da je prisutan i u ljudskom mozgu, no njegovo primarno sijelo kod ljudi je u mišićnim stanicama srčanih klijetki. Daljnjim istraživanjem u ljudi je otkriven i CNP – C natriuretski peptid. CNP nalazimo u centralnom živčanom sustavu, adenihipofizi, plućima, bubregu, srcu i žilnom endotelu koji je i najvažniji za njegovo otpuštanje (54-56). Ta tri peptida predstavljaju 3 člana obitelji natriuretskih peptida. Peptidi koji se također povezuju s prethodno spomenutima su i gvanilin i urogvanilin, koji se secerniraju iz mukoze probavnoga trakta, a sudjeluju u regulaciji prometa soli i vode kroz crijevnu sluznicu i mogu određivati apsorpciju natrija i vode u crijevu u odnosu s njihovom ekskrecijom u bubrezima (57). Kod ljudi je još zamijećen i dendroaspis natriuretski peptid (DNP) koji predstavlja četvrti natriuretski peptid. Prvotno je izoliran iz otrova zelene mambe, a pokazao je značajno natriuretsko i diuretsko djelovanje (58). Kod ljudi je također zamijećeno značajno djelovanje na vaskulaturu, uglavnom vazorelaksaciju, i to poglavito djelujući na arterije, a u manjem opsegu na vene (59).

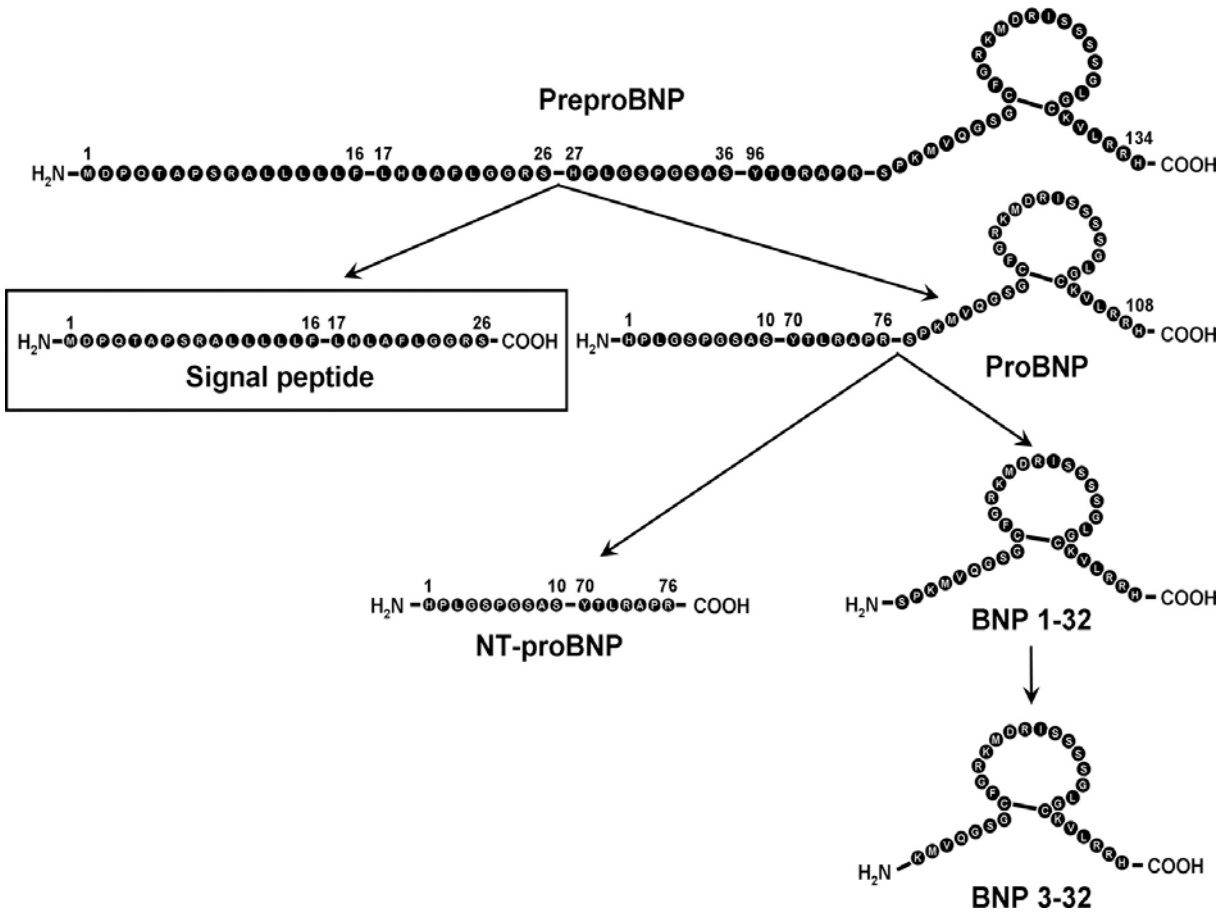
Slika 1.5.-1. *Biokemijski sastav ANP-a, BNP-a, CNP-a i DNP-a*



Katzung B.G, Masters SB, Trevor AJ: Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition; 2009.

Zajednička osobina svih peptida ove skupine je da nastaju iz prekursora koji imaju duži peptidni lanac, a cijepanjem nastaju manji peptidni lanci, od kojih neki imaju fiziološki učinak. BNP se sintetizira u formi preprohormona od 134 aminokiseline. Nakon postranskripcijske revizije, intracelularno, nastaje prohormon proBNP koji se sastoji od 108 aminokiselina. Prohormon proBNP se još jednom dijeli na aktivni oblik BNP-a koji ima 32 aminokiseline (C terminal BNP), te fiziološki inaktivni NTproBNP koji ima 76 aminokiselina i posjeduje COOH skupinu (slika 1.5.-2.). Natriuretski peptidi ostvaruju svoju fiziološku aktivnost vezujući se na specifične receptore (do sada su izolirana 3).

Slika 1.5.-2. *Struktura i nastanak BNP-a*



Ichiki T and Burnett J C. Circulation 2010;122:229-232

Natriuretski peptidi, vežući se na receptor A (NPR A) i B (NPR B) te modificirajući ionske kanale, dovode do relaksacije glatke muskulature smanjujući intracelularnu koncentraciju

kalcijevih iona. Mehanizam djelovanja je putem aktivacije cikličkog GMP-a. Direktan učinak natriureze natriuretski peptidi (poglavito BNP) ostvaruju putem tubularnih stanica bubrega, gdje su također prisutni. Vrlo je važna i interakcija natruretskih peptida s renin-angiotenzin-aldosteron sustavom koji je bitan za promet natrija a time i vode u našem organizmu. Natriuretski peptidi, smanjujući vaskularnu rezistenciju s jedne strane (odnosno djelujući prodilatacijski) i direktno djelujući na renin-angiotenzinski sustav s druge strane, pospješuju uspostavljanje cirkulacijske homeostaze, poglavito u slučajevima volumnog preopterećenja. Aktivacijom trećeg natruretskog receptora (NPR C) dolazi do razgradnje aktivnog oblika hormona iz cirkulacije (60).

Sveukupno gledajući, fiziološki učinak BNP-a kao i drugih natriuretskih peptida usmjeren je na održavanje krvnog tlaka i ukupnog cirkulirajućeg volumena te sprječavanje zadržavanja soli i vode. Centralno djelovanje smanjuje simpatičku aktivnost, a supresija renin-angiotenzinskog-aldosteronskog sustava stimulira diurezu. Putem endotelnih receptora, smanjuju perifernu vaskularnu rezistenciju tako što djeluju na relaksaciju glatke muskulature (prikaz 3).

Rastezanjem srčanih klijetki dolazi do otpuštanja BNP-a iz miocita, a najvažniji čimbenik koji tome pridonosi je volumno preopterećenje (61).

Nakon shvaćanja važnosti i uloge BNP-a u homeostazi organizma, prije petnaestak godina započela je i klinička uporaba određivanja razine BNP-a. Temelj je predstavljala najveća studija provedena u hitnoj službi na 1586 bolesnika s vodećim simptomom novonastale dispneje. U toj se studiji (*Breathing not properly study*) pokazala važnost BNP-a u razlučivanju plućne od kardijalne etiologije dispneje, naime, registrirane su značajno više vrijednosti BNP-a kod bolesnika sa srčanim popuštanjem, nego kod onih s plućnom uzrokom novonastale zaduhe (sa osjetljivošću od 90% uz graničnu vrijednost od 100 pg/ml, utvrđeno je odlično detektiranje oslabljene srčane funkcije i tada je postavljena granica patološke vrijednosti BNP-a (62) Etablirana je primjena u dijagnostici zatajenja srca s obzirom na to da je evidentan višestruki porast plazmatske koncentracije BNP-a u kardijalnoj dekompenzaciji (63-67). Budući da je registrirana i pozitivna korelacija između povišenih vrijednosti BNP-a i razine dijastoličke disfunkcije (68,69), posljednjih se godina BNP sve više počeo koristiti ne samo kao prediktor sistoličke disfunkcije, već kao i mogući prediktor izolirane dijastoličke disfunkcije (63-64, 68-71). Također je uočena i jasna prognostička važnost BNP-a u akutnom koronarnom sindromu (72), kao i korelacija povišenih vrijednosti BNP-a sa povećanom smrtnošću (73, 74).

Što se tiče vrijednosti BNP-a koja se smatra pragom za detektiranje izolirane dijastoličke

disfunkcije, mišljenja i rezultati studija su podijeljeni. Tako Lubien i suradnici govore o pragu od 62pg/ml sa 83% specifičnosti i osjetljivosti (71), a Maisel govori o pragu koji iznosi 100pg/ml (75) s osjetljivošću od 86% te negativnom prediktivnom vrijednošću od 96% te s točnošću za detekciju dijastoličke disfunkcije od 75%. Također su na temelju istraživanja registrirane različite vrijednosti BNP-a ovisno o spolu i dobi. Kod starijih osoba i osoba ženskog spola registrirane su više vrijednosti (76, 77) za isti stupanj dijastoličke disfunkcije. Slijedom navedenog, pojedini autori smatraju da bi optimalna vrijednost BNP-a koja bi se smatrala pragom za detekciju dijastoličke disfunkcije trebala biti različita za spolove (78), što još nije općenito prihvaćeno. Danas je u literaturi prihvaćena vrijednost od 100pg/ml kao prag za povišenu vrijednost BNP-a (61).

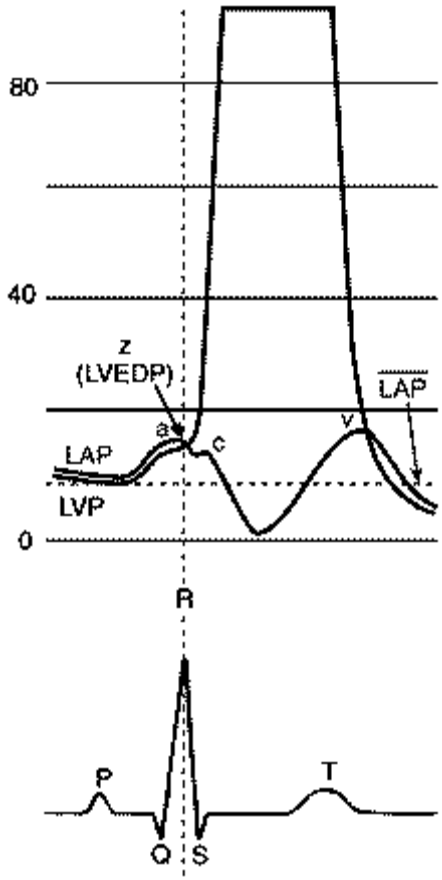
Primijećen je i jasan porast vrijednosti BNP-a kod bolesnika s plućnom hipertenzijom (79), kod bolesnika s KOPB-om (posebice emfizemom) (80, 81) te kroničnom renalnom insuficijencijom (82). Interesantno je primijetiti da je da se kod osoba s povišenom tjelesnom masom (BMI>25kg/m2), neovisno o činjenici da li se radi o zdravim pojedincima ili pak bolesnicima koji imaju srčano zatajivanje, registriraju snižene vrijednosti BNP-a (83). Važnost BNP-a prepoznata je i u srčanoj kirurgiji te je njegova vrijednost upravno proporcionalna s ukupnim ishodom bolesnika, pojavom srčanog popuštanja, nužnosti za mehaničkom potporom srcu (postavljanje IABP – intraaortalne balon pumpe) te ponovnim hospitalizacijama nakon otpusta iz bolnice (84, 85, 86). Također je uočena i prediktivna vrijednost BNP-a u odbacivanju grafta nakon transplantacije srca (87). Preoperativna vrijednost BNP-a se povezuje i s nastankom perioperativne i postoperativne fibrilacije atrija (88).

Sveukupno gledajući, BNP je dobar dijagnostički pokazatelj u dijagnosticiranju srčanog popuštanja. Potrebno je dodatno ispitati da li se pomoću BNP može dovoljno dobro i pouzdano dijagnosticirati izolirana dijastolička disfunkcija, te njezin oporavak nakon revaskularizacije.

1.6. INVAZIVNA PROCJENA DIJASTOLIČKE FUNKCIJE SRCA

Krajnji dijastolički tlak lijeve klijetke (engl. *LVEDP – Left Ventricular End Diastolic Pressure)* ili tlak punjenja lijeve klijetke je vrijednost tlaka koja se registrira neposredno nakon atrijske kontracije. Ta se točka naziva´Z´ točkom, a nalazi se na silaznom dijelu krivulje ventrikulskog ´a´ vala (a val na ventrikulskoj krivulji tlaka odgovara p valu na ekg-u) i predstavlja prijelaz između tlakova lijeve pretklijetke i lijeve klijetke. Na EKG-u ta točka koincidira s vrhom R vala ventrikulske kontrakcije.

Slika 1.6.-1. Odnos tlaka u lijevoj klijetci i pretklijetci u odnosu na EKG



Omen SR, Nishimura RA, Appleton CP Circulation. 2000;102(15):1788.

LVEDP prethodi početku izometrijske kontrakcije na krivulji tlaka lijeve klijetke. LVEDP je neobično važan jer indikativno govori o ´hemodinamskom zdravlju´ lijeve klijetke (90), Normalna vrijednost krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke iznosi 4 - 12mmHg. Analiza LVEDP-a je moguća prilikom svake kateterizacije srca. Kateterizacija desnog srca te registriranje vrijednosti plućnog kapilarnog tlaka kao tlaka punjenja lijeve klijetke danas je uglavnom zamijenjeno direktnim registriranjem LVEDP-a.

Iako se neke mjere vezane uz dijastoličku srčanu funkciju mogu dobiti i neinvazivnim metodama (ultrazvuk srca), direktno invazivno mjerenje tlakova u dijastoli spada u najtočnije metode procjene dijastoličke funkcije. Invazivna procjena dijastoličke funkcije zahtijeva simultano mjerenje tlaka i volumena (91, 92).

Razlikujemo standarno mjerenje intrakavitarnog tlaka koje uključuje intrakavitarno pozicioniranje katetera *(engl. Pigtail Catheter)* koji je ispunjen tekućinom, odnosno krvlju, a spojen je na mjerač tlaka koji stupac tekućine konvertita u odgovarajuću vrijednost tlaka. (91, 92). Ovo je jednostavniji i pristupačniji način, koje je relativno jeftin i svakodnevno se koristi, no moguće su i greške u mjerenjima zbog neodgovarajuće pozicije katetera.

Drugi način mjerenja se radi uz pomoć mikromanometarskih katetera pri čemu se dobivaju najtočniji rezultati; mjerač tlaka nalazi se na samom vrhu katetera. Ovaj način mjerenja je skuplji, zahtijeva posebno opremu, i vrijeme, no njime se izbjegavaju relativno česte greške koje se javljaju pri standardnom načinu mjerenja (91, 92). Ovakav način mjerenja ne koristi se rutinski u svakodnevnoj praksi.

Funkcionalne promjene kako u naknadnom opterećenju (eng. *Afterload)* tako i u predopterećnju (eng. *Preload*) mogu itekako utjecati na dijastoličku funkciju. Te promjene nemaju utjecaj na intrinzička relaksacijska svojstva miokarda,, no ukoliko želimo govoriti o intrinzičkom relaksacijskom indeksu, te promjene moraju biti u najvećoj mogućoj mjeri anulirane, odnosno invazivno mjerenje tlaka bi trebalo raditi u bazalnim uvjetima.

Za detaljnu invazivnu analizu i procjenu dijastoličke funkcije koriste se tri temeljna parametra (93)**.** Prvi predstavlja mjerenje pada tlaka u klijetci u jedinici vremena u razdoblju izovolumne relaksacije ventrikula, koja predstavlja razdoblje rane dijastole (-dP/dt) – (ovdje se radi o padu tlaka u jedinici vremena, a budući da pada vrijednost tlaka, vrijednost je negativna). Za njegovo mjerenje je potreban mikromanometarski kateter koji se pozicionira u lijevoj klijetci. Inače, vrijeme izovolumne relaksacije (IVRT) je parametar koji se može dobiti i ultrazvučno. Tlakovi koji se registriraju mikromanometarski između zatvaranja aortne valvule, a prije otvaranja mitralne valvule, analiziraju se da bi se dobili indeksi koji se koriste za računanje

stupnja pada tlaka (a sve u jedinici vremena). Ti se parametri odnose na vremensku konstantu relaksacije Ƭ (tau).
Formula za računanje za tau; Ƭ = izovolumno vrijeme relaksacije / (ln sistolički tlak u aorti - ln LVEDP) što predstavlja relaksacijski indeks. Ƭ predstavlja vrijeme potrebno da se tlak snizi aproksimativno za 2/3 trećine od svoje početne vrijednosti.

Kada je relaksacija otežana, IVRT je produženo, tau je produžen, a apsolutna vrijednost dP/dt je skraćena. Daljnjom progresijom dijastoličke disfunkcije, IVRT se skraćuje, a također i ostali parametri se mijenjaju (Ƭ se skraćuje, a dP/dt produžuje).
Drugi parametar koji se invazivno mjeri je LVEDP – mogućnost mjerenja pig tail kateterom, mikromanometrom (ali i ultrazvučno). To je najčešće rutinski korišten parametar, vrlo važan u kliničkoj praksi i dostupan prilikom svake kateterizacije srca; korišten je u našem istraživanju.
Treći parametar na koji svakako treba obratiti pozornost jest krutost srčanog mišića, odnosno njezina suprotnost – rastezljivost srčanog mišića (odnosno komplijansa). Krutost miokarda *(engl. Stiffness)* predstavlja omjer promjene tlaka i volumena dP/dV (pri čemu p predstavlja tlak, *engl. Pressure*, a V volumen, *engl. V Volume)* a rastezljivost dV/dP. Normalan miokard povećava udarni volumen povećanom rastezljivošću, uz normalne tlakove, dok krući srčani mišić, zadani volumen postiže uz patološki porast tlakova što onda rezultira plućnom kongestijom.

1.7. KOMPLETNOST REVASKULARIZACIJE SRČANOG MIŠIĆA

Revaskularizacija miokarda predstavlja proces rezolucije akutne ili kronične ishemije s dva temeljna cilja: smanjenje tegoba i poboljšanje ukupne bolesnikove prognoze. Govoreći o kompletnosti revaskularizacije razlikujemo kompletnu i inkompletnu anantomsku revaskularizaciju. Ako nakon učinjene revaskularizacije niti jedna od magistralnih koronarnih arterija nema rezidualno suženje angiografski procijenjeno na >50%, tada govorimo o kompletnoj anatomskoj revaskularizaciji. Takva revaskularizacija je kompletna i funkcionalno. Kod inkompletne revaskularizacije, nakon učinjenog zahvata, neke od magistralnih arterija imaju rezidualne stenoze angiografski procijenjene >50%. Takva revaskularizacija je inkompletna anatomski, a s funkcionalnog stanovišta može biti i kompletna i inkompletna, ovisno o količini miokarda koje ostao nerevaskulariziran, odnosno

o njegovom funkcionalnom stanju. Ni približno nije svejedno da li je ostalo nerevaskularizirano ili oskudno revaskularizirano irigacijsko područje glavne lijeve koronarne arterije LAD *(engl. Left Anterior Descending) koja* opskrbljuje do oko 55-60% miokarda (veći dio prednje stijenke, apeks i 2/3 gornjeg interventrikularnog septuma) ili je pak ostalo nerevaskularizirano područje veličine cca 5% miokarda koje je dijelom ili potpuno infarcirano (praktički afunkcionalno), a u njega vodi difuzno promijenjena manja postranična arterija. Primjerice, ako je zaostala okluzija umjereno velike marginalne grane ACX koja vodi u infarcirano (ožiljno) područje, a sve preostale arterije su riješene, onda svakako možemo govoriti o funkcionalno kompletnoj revaskularizaciji, premda je anatomski inkompletna. Ako se pak radi o npr. oskudno kolateralizanoj okluziji desne koronarne arterije (koja je zbog morfologije lezije intervencijski nerješiva, a težina/rizik od eventualnog operativnog zahvata aortokoronarnog premoštenja za očekivanu razinu benefita bio bi prevelik, tako da to nije medicinski opravdano i to se ne radi), s urednom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke i urednim ostalim magistralnim arterijama, onda govorimo o inkompletno revaskulariziranom bolesniku – kako anatomski tako i funkcionalno. Naravno da se uvijek teži kompletnosti revaskularizacije miokarda, pogotovo pri kirurškoj revaskularizaciji bolesnika, a svakodnevni izazov pri perkutanim intervencijama kod višežilne koronarne bolesti je također postizanje kompletne revaskularizacije (pogotovo funkcionalne, ako se već ne može postići i anatomska). Potpuno je jasno da se odluka o načinu revaskularizacije donosi za svakog pojedinog bolesnika ponaosob.

Iako je nekoliko randomiziranih i nerandomiziranih studija uspoređivalo PCI i CABG i/ili medikamentnu terapiju (94-97), samo je njih nekoliko analiziralo učinak koji postižu s obzirom na kompletnost revaskularizacije, često s varijabilnim rezultatima (98-101). Neke su studije pokazale bolji ishod (veliki kardiološki događaji, simptomi i prognoza) pri usporedbi kompletno revaskulariziranih u odnosu na inkompletno revaskularizirane pri PCI proceduri (99,100), dok druge nisu pokazale signifikantnost za promatrane varijable (98,102,103). Uglavnom, ovdje je potrebno navesti da su sve navedene studije uzimale u obzir kriterij anatomske kompletnosti revaskularizacije pri analizama, a manje se vodilo računa o njezinoj funkcionalnosti.

Recentno učinjenom metaanalizom koja je obuhvatila 9 usporedivih PCI studija s ukupno 36775 bolesnika uspoređivani su ishodi, veliki kardiovaskularni događaji te prognoza u ovisnosti o kompletnosti revaskularizacije (104). Kod bolesnika kod kojih je postignuta kompletna revaskularizacija statistički je značajno niža sveukupna smrtnost, potreba za naknadnim operativnim zahvatom aortokoronarnog premoštenja, te nefatalnim infarktom

miokarda u usporedbi sa skupinom bolesnika kod kojih je postignuta inkompletna revaskularizacija. Između dviju promatranih skupina nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na potrebu ponovne PCI procedure (104).

Slijedom navedenog i uzimajući u obzir činjenicu da je ishemija jedan od najvažnijih čimbenika dijastoličke disfunkcije, pretpostavka je da bi oporavak dijastoličke funkcije trebao biti potpuniji i bolji kako kratkoročno tako i dugoročno uz bolju dugoročniju prognozu u kompletno revaskulariziranih bolesnika u odnosu na one inkompletno revaskularizirane. Analizirajući navedenu metanalizu došlo se do zaključaka kako slijedi; sve studije u ovoj metanalizi (2001—2009.g.) su koristile anatomski kriterij kompletnosti revaskularizacije, a novija istraživanja govore da je funkcionalni kriterij vjerojatno pouzdaniji (105,106). Neinvazivni stres testovi (SPECT) su relativno nepouzdani u višežilnoj koronarnoj bolesti (105), no rezultati FAME studije upućuju na važnost FFR-a *(engl. Fractional Flow Reserve)* kao fiziološkog mjerila procjene značajnosti pojedine lezije te nužnosti za revaskularizacijom (105, 106). Zaključno, ideja kompletnosti revaskularizacije je i dalje ostaje vrlo intrigantna i interesantna za istraživanje.

1.8. POVEZANOST DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE, REVASKULARIZACIJE, BNP-A I INVAZIVNIH PARAMETARA.

Dijastoličku funkciju srčanog mišića procjenjujemo ultrazvučno, laboratorijski (nalaz BNP-a) te direktno invazivno mjereći vrijednost krajnjeg dijastoličkog tlaka – LVEDP-A. Mnogo je uzroka koji dovode do dijastoličke disfunkcije srčanog mišića. Jedan od najvažnijih i najčešćih je ishemija miokarda. Gotovo svi bolesnici s ishemijskom bolešću srca imaju dijastoličku disfunkciju. Osim ehokardiografije koja predstavlja zlatni standard te najjednostavniji način procjene dijastoličke funkcije, sve se češće koristi laboratorijska vrijednost BNP-a kao pokazatelj izolirane dijastoličke disfunkcije. Također, invazivnim mjerenjem krajnjeg dijastoličkog tlaka (LVEDP) direktno se mjeri dijastolička funkcija. Iz dostupne liturature je poznato da teži stupnjevi dijastoličke disfunkcije imaju više vrijednosti kako BNP-a tako i LVEDP-a (106).

Rezolucijom ishemije očekuje se oporavak dijastoličke funkcije, regresija ehokardiografskih promjena te normalizacija vrijednosti BNP-a. Što je veća ishemija, to je veća disfunkcija. Slijedom navedenog, potpunijom rezolucijom ishemije očekuje se bolji oporavak. Dakle, kod bolesnika s postignutom kompletnom revaskularizacijom, u odnosu na one kod kojih je

postignuta inkompletna revaskularizacija, u razdoblju praćenja očekujemo bolje rezultate (ehokardiografski nalaz i vrijednost BNP-a). Što se tiče krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke, isti se mjeri neposredno prije perkutane koronarne intervencije te neposredno nakon nje. Prije zahvata se očekuju povišene (patološke) vrijednosti LVEDP-a, no neposredno nakon rezolucije ishemije očekujemo rezultate u rasponu od nepromijenjenih vrijednosti, preko pada vrijednosti, do čak, u značajnom dijelu bolesnika i nešto više vrijednosti, što odgovara povećenoj krutosti srčanog mišića nakon revaskularizacije (40, 41).

U trenutno dostupnoj medicinskoj literaturi nema radova koji objedinjuju navedene parametre (invazivno mjerenje LVEDP, laboratorijski parametar BNP, te UZV srca uključivo i tkivni dopler), te na tri načina promatraju ponašanje dijastoličkog poremećaja nakon revaskularizacije (u ovisnosti o njezinoj kompletnosti!) u tri vremenska razdoblja – neposredno nakon revaskularizacije (perakutno događanje), kratkotrajni oporavak (razdoblje od tri mjeseca), te trajnost oporavka (razdoblje od šest mjeseci).

2. HIPOTEZA

Oporavak izolirane dijastoličke disfunkcije miokarda kod ishemijske bolesti srca ovisi o kompletnosti revaskularizacije. Analizom laboratorijske vrijednosti BNP-a jednako se dobro, kao i ultrazvukom srca, može procijeniti oporavak izolirane dijastoličke disfunkcije nakon revaskularizacije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj istraživanja je utvrditi da li kompletna revaskularizacija miokarda dovodi do potpunijeg oporavka dijastoličke funkcije lijeve klijetke u odnosu na inkompletnu revaskularizaciju. Primarni cilj se analizira:

1. Procjenom oporavka dijastoličke funkcije u razdoblju od 3 mjeseca nakon učinjene revaskularizacije. Procjena se vrši ehokardiografskom analizom zajedno sa tkivnim doplerom i predstavlja kratkoročni rezultat oporavka dijastoličke funkcije.

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

1. Procijeniti dijastoličku funkciju neposredno nakon revaskularizacije (što predstavlja perakutni rezultat; procjena se vrši direktnim invazivnim mjerenjem enddijastoličkog tlaka - LVEDP-a prije i neposredno poslije intervencije)
2. Procijeniti trajnost oporavka dijastoličke funkcije (razdoblje od 6 mjeseci nakon revaskularizacije – procjenjuje se ehokardiografski te tkivnim doplerom)
3. Analizirati važnost laboratorijskog nalaza BNP-a kao jednog od parametara u procjeni oporavka izolirane dijastoličke disfunkcije nakon revaskularizacije srčanog mišića
4. Utvrditi da li je BNP jednako učinkovit kao i ultrazvuk srca u procjeni oporavka dijastoličke disfunkcije nakon revaskularizacije srčanog mišića
5. Za sve prethodno navedene točke utvrditi da li postoji razlika s obzirom na kompletnost revaskularizacije (usporedba kompletno i inkompletno revaskulariziranih bolesnika)

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je definirano kao prospektivna randomizirana studija bez intervencija. Izvedeno je na odjelu kardiologije Klinike za kardiovaskularne bolesti Magdalena, a dio laboratorijskih mjerenja izvršen je u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju u Krapinskim Toplicama. U studiju su uključeni bolesnici prethodno predviđeni za postupak perkutane koronarne revaskularizacije uz uvjet zadovoljavanja propisanih kriterija uključenja/isključenja.

U studiju je uključeno 65 bolesnika od čega 19 žena (29,23%) i 46 muškaraca (70,77%) u dobi od 40 do 79 godina s angiografski dokazanom koronarnom bolešću koji su predviđeni za PCI proceduru te registriranom dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke što je tijekom odabira bolesnika procijenjeno ultrazvučno. Indikacija za PCI proceduru određena je na našem kardiološkom i/ili kardiokirurškom konziliju, kao i intencija za postizanjem kompletnosti revaskularizacije. U situacijama angiografski granično signifikantnog suženja krvne žile odnosno upitnog stupnja vijabiliteta/ishemije miokarda, osim standarnog ergometrijskog testiranja, u procjeni ishemije korištene su i druge metode (scintigrafija miokarda – SPECT, te stres MRI). Procjenu stupnja dijastoličke disfunkcije odredio je naš tim stručnjaka za ultrazvuk srca.

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine koje su usporedive po svojim karakteristikama: na skupinu bolesnika kod kojih je postignuta kompletna revaskularizacija (ukupno 32 bolesnika) te na skupinu bolesnika kod kojih je postignuta inkompletna revaskularizacija (33 bolesnika). Definiranje postignute kompletnosti revaskularizacije (postproceduralno) procijenjeno je angiografski, a proveo ga je naš tim stručnjaka.

Kod bolesnika uključenih u studiju perkutana koronarna intervencija rađena je po standardiziranim metodama u kardiološkom laboratoriju Klinike za kardiovaskularne bolesti Magdalena.

Prije uključenja u studiju svim je ispitanicima dan na potpis ″Pristanak obaviještenog bolesnika″ za istraživanje kojeg je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za kardiovaskularne bolesti Magdalena te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku. ″Pristanak obaviještenog bolesnika″ uključuje predočenje navedenog obrasca, tumačenje bolesniku svih nejasnih dijelova navedenog obrasca te potpisivanje pristanka koji

je njegov sastavni dio. Bolesnici koji su suglasni i potpišu informirani pristanak, uključeni su u studiju.

4.1.1. KRITERIJI UKLJUČENJA

Kriteriji uključivanja su: dob od 30 do 80, angiografski dokazana stabilna koronarna bolest pogodna za PCI proceduru, troponin I < 0,04 µg/L, registrirana dijastolička disfunkcija prije planiranog zahvata (jedan od 4 stupnja s obzirom na ultrazvučni nalaz), učinjena PCI najmanje na jednoj koronarnoj arteriji

4.1.2. KRITERIJI ISKLJUČENJA

Kriteriji isključivanja su: **demografski** (trudnoća, aktivna maligna bolest, anamneza recentnog krvarenja – zadnja 3 mjeseca, anamneza teškog KOBP, anamneza preboljelog akutnog koronarnog sindroma unazad 6 tjedana), **laboratorijski** (Hemoglobin žene < 110 muškarci < 120, kreatinin > 130, postproceduralni značajni porast troponina I >1,0 µg/L), **elektrokardiografski** (bradikardija < 50/min, tahikardija > 80/min, fibrilacija atrija, LBBB), **ehokardiografski** (EFLV < 50%, debljina slobodnog zida lijeve klijetke i/ili iv septuma > 13mm, teža valvularna bolest /maksimalni PG preko AV do 20mmHg, aortna insuficijencija > 2. stupnja, mitralna insuficijencija > 2. stupnja, opsežni kalcifikati mitralnog prstena (MAC), dijastolička disfunkcija druge etiologije (hipertenzivna bolest srca, hipertrofična, restrikcijska kardiomiopatija (dokazana prethodno), konstrikcijski perikarditis ili tamponada srca)

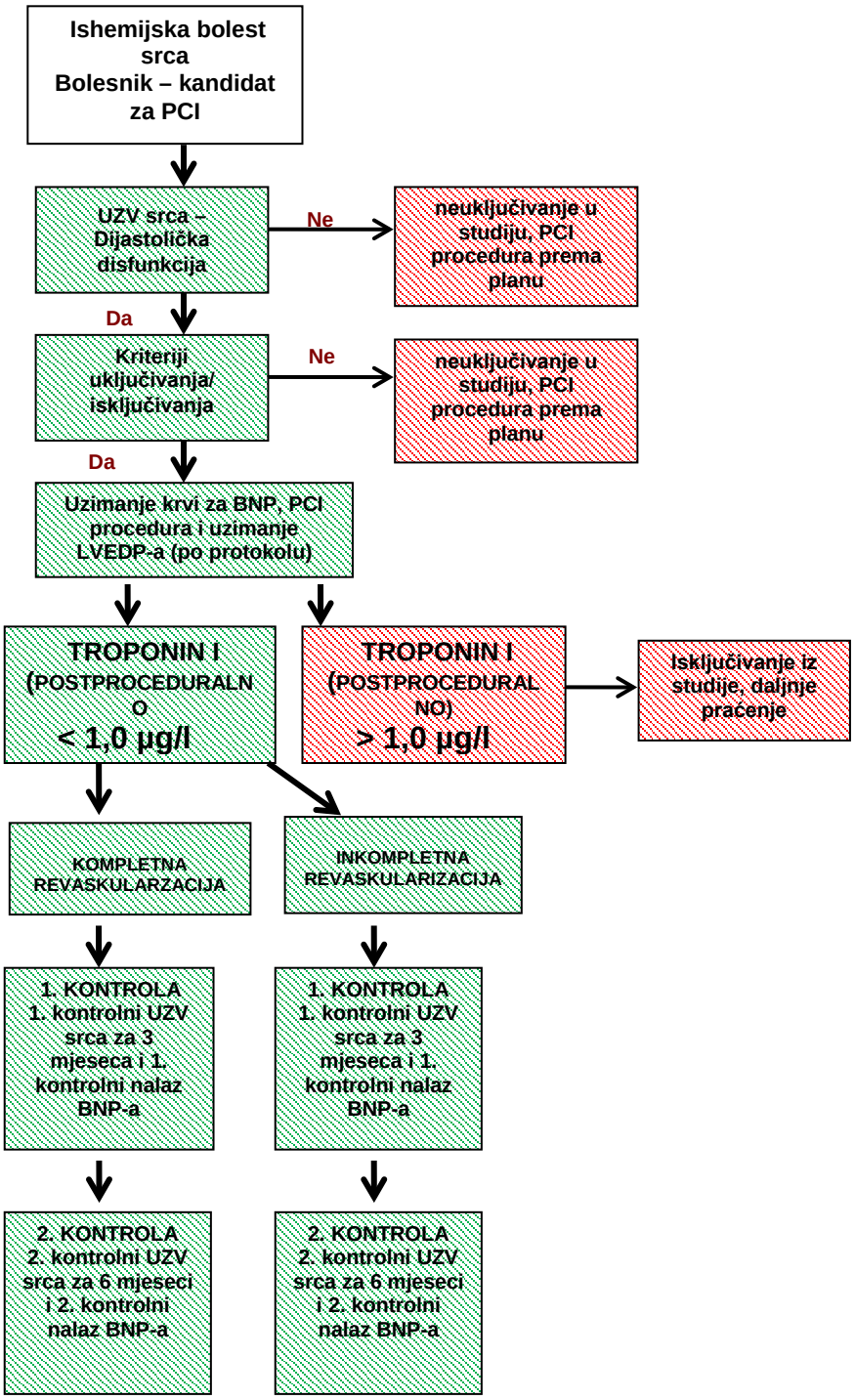
4.1.3. PLAN I SHEMA ISTRAŽIVANJA

Bolesnicima predviđenim za perkutanu koronarnu intervenciju prije planiranog zahvata rađen je rutinski ultrazvučni pregled srca. Transtorakalni ehokardiografski pregled rađen je po standardnom postupku naše bolnice, što uključuje sva standardizirana mjerenja (morfologija i procjena sistoličke i dijastoličke funkcije klijetki, procjena morfologije i funkcije valvula, dimenzije pretklijetki, klijetki te anulusa, bulbusa te ascendentne aorte, procjenu tlaka u plućnoj cirkulaciji, procjenu venskih protoka te analizu perikarda, uz dodatne analize, prema potrebi). Uz opisane standardne ultrazvučne parametre u ovu studiju uključene su i vrijednosti tkivnog doplera (*engl. Tissue Doppler*). Promatrani i uspoređivani parametri su kako slijedi: EFLV, LVEDD, IVS, LA, peak E, peak A, E/A, a val, DT, PHT, IVRT, S/D, E/E´sept, Elat,

Alat, E/E´lat. Opisanim parametrima pridodani su brojevi 1, 2 ili 3 pri čemu broj 1 predstavlja početnu vrijednost, broj 2 vrijednost na prvoj kontroli (3 mjeseca), a broj 3 vrijednost na drugoj kontroli (6 mjeseci), odnosno vrijednost na kraju istraživanja. Ukoliko je registrirana dijastolička disfunkcija, te ukoliko je bolesnik zadovoljio preostale kriterije uključenja/isključenja uključen je u istraživanje (vidi Shema istraživanja).
Prije planirane koronarne intervencije, uzimaju se uzorci krvi za rutinske krvne i biokemijske pretrage (Hgb1 i kreatinin1), uključivo i BNP (BNP 1) te troponin I (cTnI).

Perkutana koronarna intervencija radi se po standardiziranim metodama u kardiološkom laboratoriju Klinike za kardiovaskularne bolesti Magdalena. Neposredno prije i neposredno nakon same procedure odredit će se krajnji dijastolički tlak lijeve klijetke. Procedura je definirana na sljedeći način: svi bolesnici prije početka procedure su na dvojnoj antiagregacijskoj terapiji (ASK 100mg i klopidrogel 75mg na dan najmanje 5 dana prije procedure, ili 500mg ASK dan prije do dva sata prije procedure, odnosno klopidrogel 300mg x 2 dan prije ili 600mg dva sata prije procedure). Nakon uvođenja arterijske uvodnice (femoralno svi 7F ili radijalno 6F), uvodi se kateter (*engl. Pigtaill catheter*) kojim se sondira lijeva klijetka te se uz pomoć manometra registrira krivulja tlakova uključujući i krajnji tlak lijeve klijetke (*eng. LVEDP; to je LVEDP 1*). Nakon registriranja tlaka, pristupa se koronarnoj intervenciji. Vodećim kateterom se sondira ciljana arterija na kojoj je planirana intervencija Intrakoronarno se aplicira nefrakcionirani heparin u dozi 100 jedinica/kg tjelesne težine. Žicom vodilicom prođe se sve do u periferiju ciljane arterije te se pristupa intervenciji. Sam stent se ugrađuje ili direktno ili nakon predilatacije ako morfologija lezije to zahtijeva. Svi stentovi su napuhani do minimalno 12-14 atm (ili je učinjena postdilatacija visokotlačnim balonom). Neposredno nakon učinjene koronarne intervencije, ponovno se uvodi kateter kojim se sondira lijeva klijetka te se opet uz pomoć manometra registrira krajnji dijastolički tlak (to je LVEDP 2). Nakon učinjene uspješne procedure, ukoliko je prošla bez komplikacija, a uzimajući u obzir kompletnost postignute revaskularizacije, bolesnik biva randomiziran u jednu od dviju skupina – u onu s postignutom kompletnom ili onu s postignutom inkompletnom revaskularizacijom. Radijalna uvodnica se vadi neposredno nakon intervencije s manualnom kompresijom trajanja 10 - 15 minuta, dok se kod transfemoralnog pristupa 4 sati nakon procedure vrši manualna kompresija tijekom 20 minuta. Kroz sljedećih 24 sata (slijedeći dan) uzimaju se uzorci za kontrolne rutinske krvne nalaze uključujući kreatinin te troponin I (cTnI), po standardnom protokolu naše klinike. Ukoliko je vrijednost cTnI manja od 1,0ug/L, bolesnik ostaje u studiji, a ukoliko je ista > 1,0 ug /L (tada smatramo da se radi o periproceduralnom akutnom koronarnom incidentu), onda se iz studije isključuje, a nastavlja se njegovo praćenje.

Prva kontrola planirana je za tri mjeseca kada se ponavlja ehokardiografski pregled, te će se uzeti uzorak krvi za BNP (BNP 2) ta za rutinske krvne i biokemijske nalaze (Hgb2 i kreatinin2). Druga kontrola predviđena je za šest mjeseci kada se rutinski kontroliraju krvni i biokemijski nalazi (Hgb3 i kreatinin 3), ponavlja ultrazvuk srca te uzima uzorak krvi za BNP (BNP 3).



Slika 4.1.3.- 1. *Shema istraživanja*

4.1.4. Principi metoda mjerenja određivanih analita

Za ispitivanje laboratorijskih parametara korišteni su uzorci krvi ispitanika uzeti u BD Vacutainer® (Beckton Dickinson, NJ, USA) uz 3,2% Na-citrat (za koagulacijske pretrage), uz K_3EDTA (za kompletnu krvnu sliku) te bez antikoagulansa (za biokemijske pretrage).

4.1.4.1. Kompletna krvna slika

Za određivanje parametara kompletne krvne slike (hemoglobin i trombociti) korišten je hematološki brojač Beckman Coulter LH750 (Beckman Coulter, Miami, FL, SAD).

Načelo rada - instrument radi po načelu impedancije i volumetrijskog brojanja krvnih stanica. Razrijeđena suspenzija stanica prolaskom kroz strujni krug izaziva promjene otpora koje izazivaju promjene napona što se bilježi detektorima. Nastali signali se prevode u električne impulse, a svaki impuls se broji kao jedna stanica. Količina volumena izotonične elektrolitne otopine koju stanice izbijaju svojim prolaskom analogna je visini električnog impulsa i koristi za određivanje staničnog volumena.

Mjerenje koncentracije hemoglobina izvodi se cijanmethemoglobin metodom, spektrofotometrijskim mjerenjem na 555 nm.

4.1.4.2. Kreatinin

Načelo metode - pikrinska kiselina u reakciji s kreatininom u alkalnom mediju tvori žuto-narančasti kompleks koji se očitava na 520/800 nm. Povećanje apsorpcije proporcionalno je koncentraciji kreatinina u uzorku.

4.1.4.3. BNP

Vrijednost BNP određuje se standardnom biokemijskom procedurom na analizatoru Axsym, tvtke Abbott u biokemijskom laboratoriju Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice uporabom komercijalnih kitova (BNP Laboratories, Abbott). Uzorci za određivanje koncentracije BNP sakupljani su u plastične epruvete s dodatkom EDTA prema preporuci proizvođača testa (Abbott Diagnostics). Odmah po uzorkovanju plazma je odvojena centrifugiranjem kroz 10 min na 3500 okr/min i pohranjena na -20º C do analize. Određivanje BNP-a temelji se na MEIA tehnici (engl. Microparticle Enzyme Immunoassay).

Načelo metode: metoda se bazira na stvaranju kompleksa antigen – antitijelo. Antigen iz plazme (BNP) veže se s monoklonskim anti-BNP antitijelima kojima su obložene mikročestice i dolazi do stvaranja kompleksa antigen-antitijelo. Nakon ispiranja reakcijske smjese dodaje se konjugat koji sadrži sekundarno monoklonsko anti-BNP antitijelo i enzim alkalnu fosfatazu te supstrat metilumbeliferilfosfat čiju hidrolizu katalizira alkalna fosfataza. Intenzitet fluorescencije nastalog 4-metilumbeliferona proporcionalan je koncentraciji BNP-a u uzorku. Vrijednosti su iskazane u pg/ml. Granična vrijednost BNP-a u plazmi iznosi 100pg/ml.

4.1.4.4. Troponin I (cTnI)

Koncentracija troponina I određena je na imunokemijskom analizatoru Axsym System, Abbott Diagnostics u biokemijskom laboratoriju Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice. Određivanje cTnI temelji se na MEIA tehnici (engl.Microparticle Enzyme Immunoassay). Prema preporuci proizvođača testa (Abbott Diagnostics) heparinska plazma je korištena kao uzorak za određivanje koncentracije Troponina I. Odmah po uzorkovanju plazma je odvojena centrifugiranjem u trajanju od 10 minuta na 3500 okr/min i analizirana unutar 1 sata.

Načelo metode - metoda je zasnovana na stvaranju kompleksa antigen - antitijelo. Antigen iz plazme (cTnI) veže se s monoklonskim anti – troponin I antitijelima kojima su obložene mikročestice i dolazi do stvaranja kompleksa antigen – antitijelo. Nakon ispiranja reakcijske smjese dodaje se konjugat koji sadrži sekundarno anti – troponin I antitijelo i enzim alkalnu fosfatazu te supstrat metilumberilfosfat čiju hidrolizu katalizira alkalna fosfataza. Intenzitet fluorescencije 4 – metilumbeliferona proporcionalan je koncentraciji cTnI u uzorku. Referentni interval specifičan za metodu prema proizvođaču (99 percentila) < 0,04µg/L uz opasku da je dijagnostički ″cutoff″ za AMI 0,4µg/L

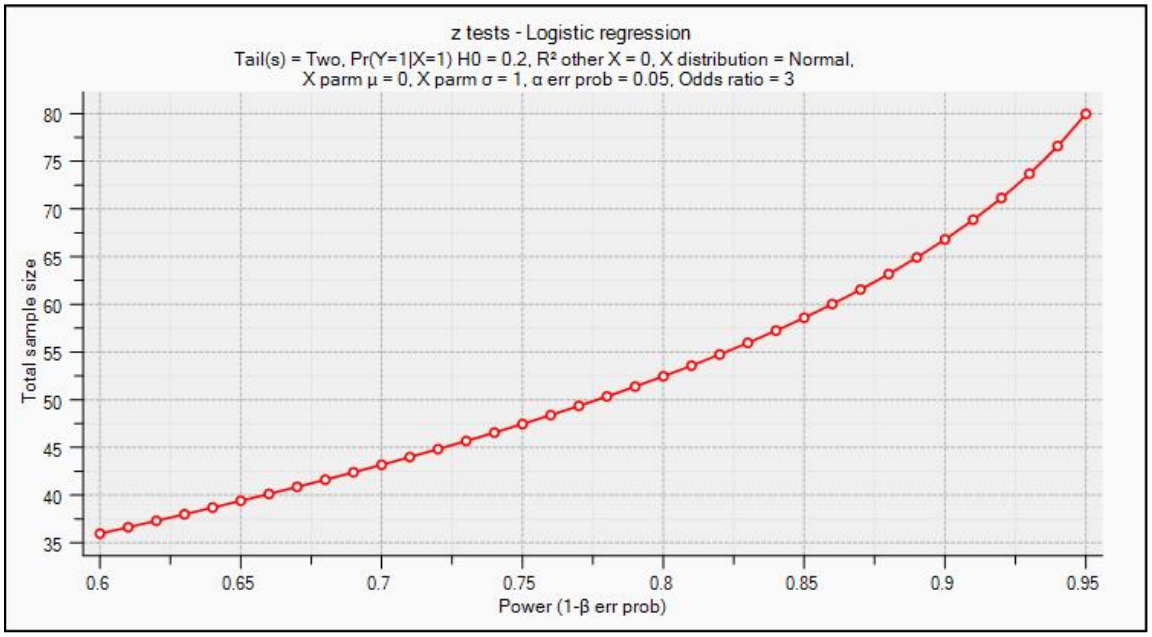
4.2. STATISTIČKA OBRADA

4.2.1. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je analiza raspodjele podataka (Kolmogorov-Smirnovljev test) te su se sukladno dobivenim podacima u daljnjoj analizi koristili odgovarajući neparametrijski testovi i načini opisa podataka (medijani i odgovarajući interkvartilni rasponi). Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina analizirane su Mann-Whitney U i Kruskal-Wallis testom. Korelacije između pojedinih vrijednosti BNP-a i LVEDP-a u odnosu na stupanj DD analizirane su kroz Spearmanov korelacijski koeficijent. Hi kvadrat testom, odnosno McNemarovim testom (zavisni uzorci) analizirane su razlike između kategorijskih i nominalnih varijabli. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatraju se značajnima. U analizi se koristila programska podrška StatsDirect verzija 2.8

4.2.2. Analiza snage testa

Analiza snage testa za binarnu logističku regresiju prema sljedećim parametrima: pretpostavljeni OR=3 (šansa da će kompletna vaskularizacija biti uspješnija), razina značajnosti α=0,05, te pretpostavljena snaga testa od minimalno 85%, što uključuje 60 ispitanika. U studiju je uključeno 65 bolesnika. U analizi snage testa korištena je programska podrška G*Power for Windows verzija 3.1.3.



Slika 4.2.2.- 1. *Analiza snage testa*

5. REZULTATI

U analizi pojedinih socio-demografskih (spol) i kliničkih varijabli (hipertenzija - RR, šećerna bolest – DM, hiperlipoproteinemija – HLP, prethodno preboljeli infarkt miokarda – PREVMI, prethodno učinjena perkutana koronarna intervencija (PCI) – PREVPCI, prethodno učinjen operativni zahvat aortokoronarnog premoštenja (CABG) – PREVCABG, te uzimanja pojedinih lijekova diuretik Henleove petlje – DIURETICHP) između promatranih skupina, u gore navedenim kategorijskim parametrima skupine se značajno razlikuju u učestalosti DM, PREVMI i PREVPCI - u svim slučajevima su učestalosti značajno veće u skupini s inkompletnom vaskularizacijom ($P<0,05$). Potom je analizirana ultrazvučno procijenjena dijastolička disfunkcija (D.D.) i to na početku, na prvoj kontroli (nakon 3 mjeseca), te na drugoj kontroli (nakon 6 mjeseci – to je završetak istraživanja). Utvrđeno je da između kompletne i inkompletne revaskularizacije nema razlike u distribuciji dijastoličke disfunkcije na početku istraživanja (što skupine čini usporedivima), a dijastolička funkcija nakon 3 mjeseca se podjednako dobro oporavila u obje promatrane skupine (kratkoročno razdoblje oporavka), što traje i nakon 6 mjeseci (dugoročno razdoblje oporavka), i dalje bez statistički značajne razlike između kompletne i inkompletne revaskularizacije (podjednak oporavak u obje skupine). Ovdje je korišten nezavisni $\chi 2$.

Na sljedećoj stranici:

Tablica 5.1. *Usporedbe pojedinih kategorijskih socio-demografskih i kliničkih varijabli između ispitanih skupina kompletne i inkompletne revaskularizacije: X^2 test*

		Revaskularizacija				Rezultati testiranja
		Inkompletna		Kompletna		
		N	%	N	%	
SPOL	Muški	25	75,8%	21	65,6%	X^2 test=0,806 df=1 P=0,369
	Ženski	8	24,2%	11	34,4%	
RR	Ne	6	18,2%	8	25,0%	X^2 test=0,447 df=1 P=0,504
	Da	27	81,8%	24	75,0%	
DM	Ne	16	48,5%	24	75,0%	X^2 test=4,826 df=1 P=0,028
	Da	17	51,5%	8	25,0%	
HLP	Ne	3	9,1%	7	21,9%	X^2 test=2,040 df=1 P=0,153
	Da	30	90,9%	25	78,1%	
PREVMI	Ne	12	36,4%	20	62,5%	X^2 test=4,40 df=1 P=0,035
	Da	21	63,6%	12	37,5%	
PREVPCI	Ne	11	33,3%	19	59,4%	X^2 test=4,433 df=1 P=0,035
	Da	22	66,7%	13	40,6%	
PREVCABG	Ne	30	90,9%	32	100,0%	X^2 test=3,050 df=1 P=0,081
	Da	3	9,1%	0	,0%	
DIURETICHP	Ne	30	90,9%	28	87,5%	X^2 test=0,196 df=1 P=0,658
	Da	3	9,1%	4	12,5%	
Caanta	Ne	20	60,6%	20	62,5%	X^2 test=0,025 df=1 P=0,875
	Da	13	39,4%	12	37,5%	
Betablok	Ne	8	24,2%	14	43,8%	X^2 test=2,761 df=1 P=0,097
	Da	25	75,8%	18	56,3%	
DD početak	Potpuni oporavak	0	,0%	0	,0%	X^2 test=0,899 df=2 P=0,638
	I. stupanj DD	23	69,7%	19	59,4%	
	II. stupanj DD	9	27,3%	11	34,4%	
	III. stupanj DD	1	3,0%	2	6,3%	
DD 3.mjesec	Potpuni oporavak	24	72,7%	23	71,9%	X^2 test=0,283 df=2 P=0,868
	I. stupanj DD	6	18,2%	7	21,9%	
	II. stupanj DD	3	9,1%	2	6,3%	
	III. stupanj DD	0	,0%	0	,0%	
DD 6.mjesec	Potpuni oporavak	22	66,7%	21	65,6%	X^2 test=3,482 df=2 P=0,175
	I. stupanj DD	8	24,2%	11	34,4%	
	II. stupanj DD	3	9,1%	0	0,0%	
	III. stupanj DD	0	,0%	0	0,0%	

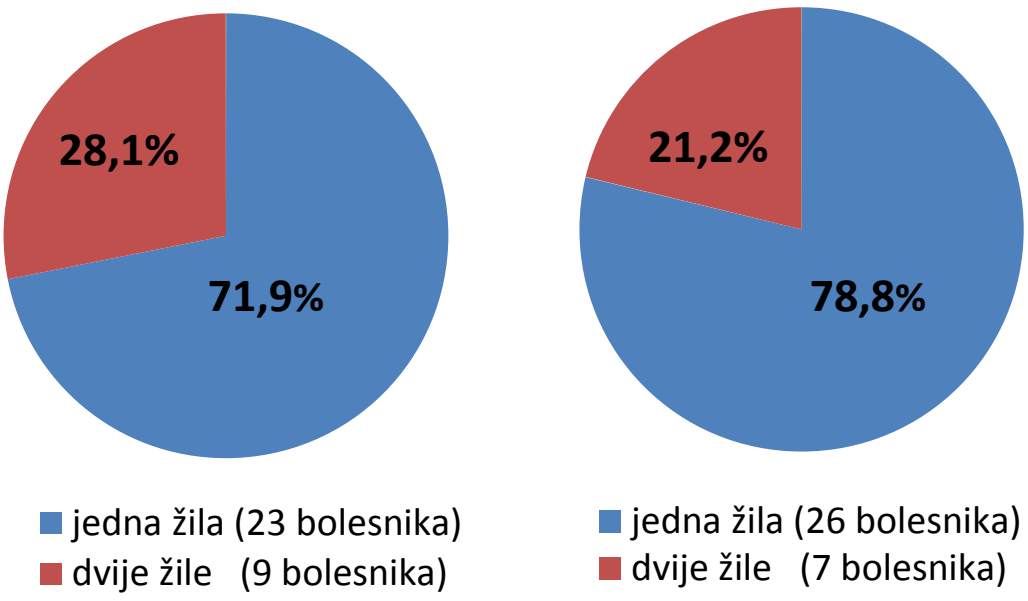
Tablica 5.2. *Usporedba vrijednosti oporavka D.D. u odnosu na početak, nakon 3. mjeseca i na kraju ispitivanja (6 mjeseci) kod inkompletne i kompletne revaskularizacije, te na ukupnom uzorku*

Revaskularizacija			Vrijeme			Ukupno
			Početak	3. mjesec	6. mjesec	
Inkompletna	Potpuni oporavak	N	0	24	22	24
		%	0,00%	72,70%	66,67%	36,40%
	I. stupanj DD	N	23	6	8	29
		%	69,70%	18,20%	24,24%	43,90%
	II. stupanj DD	N	9	3	3	12
		%	27,30%	9,10%	9,09%	18,20%
	III. stupanj DD	N	1	0	0	1
		%	3,00%	0,00%	0,00%	1,50%
Kompletna	Potpuni oporavak	N	0	23	21	23
		%	0,00%	71,90%	65,63%	35,90%
	I. stupanj DD	N	19	7	11	26
		%	59,40%	21,90%	34,38%	40,60%
	II. stupanj DD	N	11	2	0	13
		%	34,40%	6,30%	0,00%	20,30%
	III. stupanj DD	N	2	0	0	2
		%	6,30%	0,00%	0,00%	3,10%
Ukupno	Potpuni oporavak	N	0	47	43	47
		%	0,00%	72,30%	66,15%	36,20%
	I. stupanj DD	N	42	13	19	55
		%	64,60%	20,00%	29,23%	42,30%
	II. stupanj DD	N	20	5	3	25
		%	30,80%	7,70%	4,62%	19,20%
	III. stupanj DD	N	3	0	0	3
		%	4,60%	0,00%	0,00%	2,30%

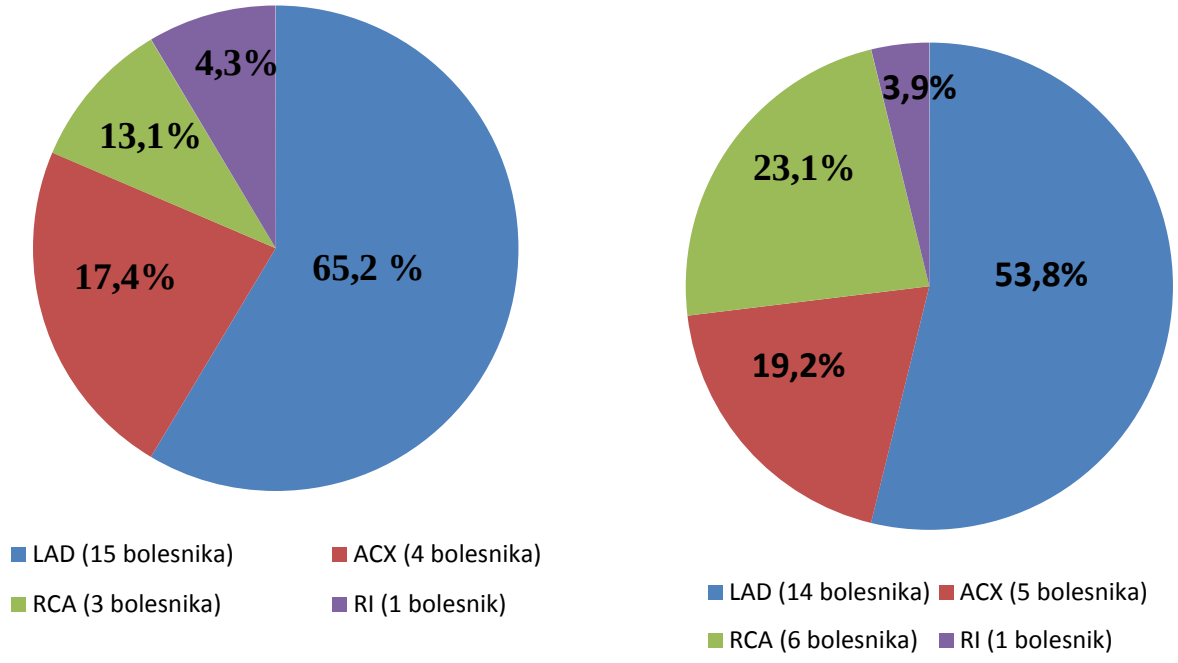
Razlike	Revaskularizacija	Vrijednost X^2 testa	df	P
Početak vs. 3. mjesec	Inkompletna	37,966	3	<0,001
	Kompletna	36,769	3	<0,001
	Ukupno	74,291	3	<0,001
Početak vs. 6. mjesec	Inkompletna	33,258	3	<0,001
	Kompletna	36,133	3	<0,001
	Ukupno	67,237	3	<0,001
3. mjesec vs. 6. mjesec	Inkompletna	33,258	3	<0,001
	Kompletna	36,133	3	<0,001
	Ukupno	67,237	3	<0,001

Tablica 5.2. prikazuje usporedbu vrijednosti oporavka dijastoličke disfunkcije u odnosu na početak, nakon 3. mjeseca i na kraju ispitivanja (šest mjeseci) kod inkompletne i kompletne revaskularizacije, te na ukupnom uzorku. U obje ispitane skupine, kao i u ukupnom uzorku došlo je do statistički značajnog poboljšanja (<0,001) i to između početka istraživanja i prve kontrole (3 mjeseca), početka istraživanja i kraja istraživanja (šest mjeseci), a i između 3. i 6. mjeseca kako po skupinama, tako i u ukupnom uzorku. Ovdje je korištena zavisna varijatna $\chi 2$ testa – McNemarov test.

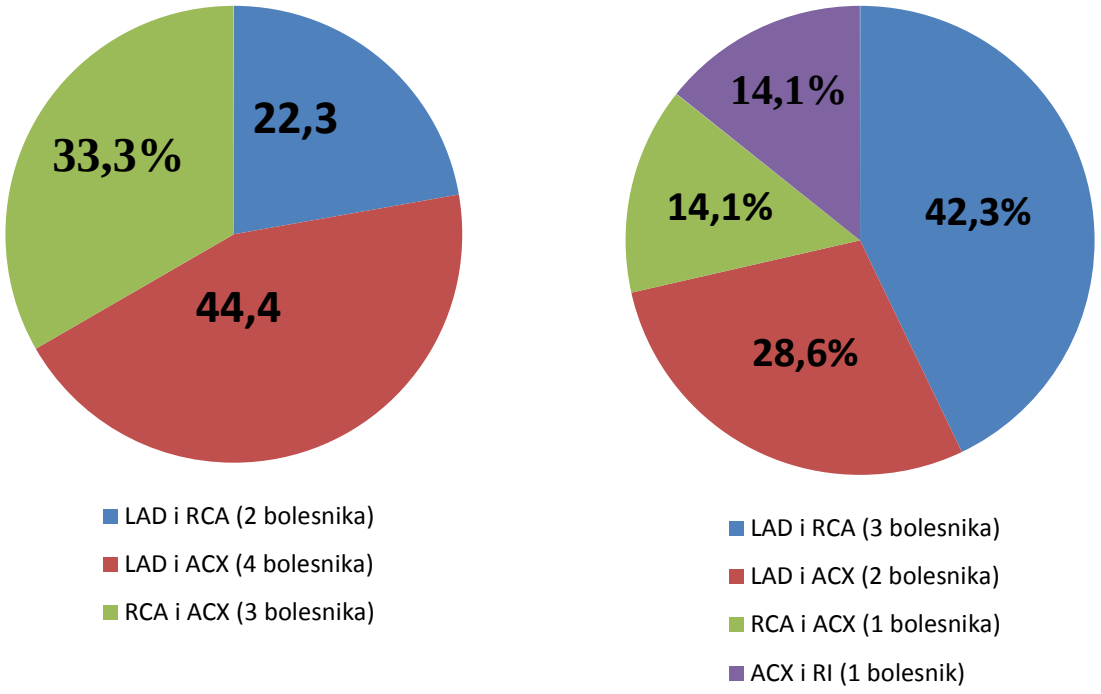
Slika 5.1. *Distribucija s obzirom na broj žila na kojima je učinjena intervencija u bolesnika s kompletnom i inkompletnom revaskularizacijom*



Slika 5.2. *Intervencija na jednoj žili. Distribucija po žilama u bolesnika s kompletnom i inkompletnom revaskularizacijom*



Slika 5.3. *Intervencija na dvije žile. Distribucija po žilama u bolesnika s kompletnom i inkompletnom revaskularizacijom.*



Tablica 5.3. *Razlike u kontinuiranim kliničkim vrijednostima između inkompletne i kompletne revaskularizacije na početku istraživanja*

Revaskularizacija		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P
							25.	Medijan	75.	
DOB	Inkompletna	33	64,48	6,35	54,00	79,00	59,50	65,00	69,00	0,694
	Kompletna	32	62,63	10,13	40,00	78,00	54,75	64,50	70,50	
BMI	Inkompletna	33	30,66	7,22	23,05	65,28	26,73	29,14	32,03	0,529
	Kompletna	32	29,09	3,86	21,22	36,75	25,47	28,65	32,31	
Hgb1	Inkompletna	33	141,58	12,91	113,00	174,00	133,50	139,00	151,00	0,520
	Kompletna	32	139,72	16,41	105,00	178,00	129,50	138,00	148,00	
kreat1	Inkompletna	33	99,12	27,11	60,00	201,00	83,50	93,00	103,50	0,028
	Kompletna	32	87,78	13,51	72,00	140,00	79,00	84,50	93,25	
BNP1	Inkompletna	33	113,30	84,03	0,00	343,00	45,00	107,00	171,00	0,733
	Kompletna	32	140,94	133,83	15,00	502,00	47,50	93,50	197,25	
EFLV1	Inkompletna	33	59,55	5,50	50,00	65,00	55,00	60,00	65,00	0,283
	Kompletna	32	61,09	4,53	50,00	65,00	60,00	60,00	65,00	
LVEDD1	Inkompletna	33	47,72	9,50	5,60	57,00	46,00	49,00	53,50	0,752
	Kompletna	32	48,03	6,63	34,00	58,00	43,25	49,00	53,75	
IVS	Inkompletna	33	12,27	2,14	0,90	13,00	12,00	13,00	13,00	0,801
	Kompletna	32	11,87	2,96	0,90	13,00	12,00	13,00	13,00	
LA1	Inkompletna	33	41,03	5,71	29,00	51,00	38,00	41,00	46,00	0,864
	Kompletna	32	41,31	6,53	28,00	54,00	35,00	42,50	46,75	
peakE1	Inkompletna	33	0,66	0,17	0,40	1,13	0,53	0,66	0,73	0,670
	Kompletna	32	0,70	0,25	0,38	1,46	0,52	0,67	0,79	
peakA1	Inkompletna	33	0,83	0,15	0,42	1,08	0,75	0,82	0,93	0,655
	Kompletna	32	0,85	0,22	0,55	1,39	0,66	0,78	0,99	
EA1	Inkompletna	33	0,83	0,33	0,52	2,03	0,66	0,72	0,85	0,942
	Kompletna	32	0,89	0,43	0,40	2,54	0,63	0,71	1,12	
aval1	Inkompletna	33	135,30	14,52	95,00	172,00	127,00	133,00	146,00	0,104
	Kompletna	32	130,59	14,62	84,00	172,00	123,50	130,00	137,00	
DT1	Inkompletna	33	245,58	52,25	120,00	366,00	210,00	255,00	282,00	0,990
	Kompletna	32	250,72	64,55	115,00	414,00	214,75	245,00	290,00	
PHT1	Inkompletna	33	74,48	14,82	39,00	107,00	64,00	76,00	83,00	0,613
	Kompletna	32	72,84	18,99	33,00	120,00	62,25	71,00	84,75	
IVRT1	Inkompletna	33	99,94	32,96	0,00	183,00	92,50	109,00	116,00	0,015
	Kompletna	32	122,03	35,68	63,00	253,00	100,50	119,00	140,00	
SD1	Inkompletna	33	1,14	0,62	0,00	2,06	0,77	1,26	1,59	0,665
	Kompletna	32	1,13	0,43	0,00	2,09	0,99	1,25	1,38	
EEsept1	Inkompletna	33	9,70	4,09	0,00	18,80	7,20	8,83	12,47	0,568
	Kompletna	32	11,20	6,66	3,45	36,50	6,52	9,69	12,94	
Elat1	Inkompletna	33	0,08	0,02	0,05	0,14	0,07	0,08	0,10	0,145
	Kompletna	32	0,08	0,02	0,05	0,12	0,06	0,08	0,09	
Alat1	Inkompletna	33	0,12	0,03	0,07	0,20	0,09	0,11	0,15	0,362
	Kompletna	32	0,11	0,03	0,05	0,15	0,09	0,10	0,13	
EElat1	Inkompletna	33	8,36	3,87	0,17	18,20	5,51	7,57	10,64	0,230
	Kompletna	32	9,82	5,12	4,33	29,20	6,03	8,98	11,59	

Iz tablice 5.3. vidimo kako se pojedine kvantitativne vrijednosti razlikuju između ispitanih skupina. Broj jedan (1) označava vrijednost na početku istraživanja. Između promatranih skupine nije bilo razlike niti u dobi niti u BMI (*engl. Body Mass Index*). Potom su analizirane vrijednosti hemoglobina i kreatinina. Značajna razlika (p=0,028) registrirana je za vrijednost kreatinina koja je viša u skupini inkompletne revaskularizacije. Također, ulazne vrijednosti BNP-a nisu pokazale razlike među skupinama. Analizirane početne vrijednosti ultrazvučnih parametara, uključujući i tkivni dopler (*engl. Tissue Doppler*), nisu pokazale statistički značajne razlike, osim za parametar IVRT (p=0,015). Posebno ističem neznačajnu vrijednost razlike EFLV (sistoličke funkcije lijeve klijetke; *engl. Ejection Fraction Left Ventricle)* između promatranih skupina (p=0,283), što dvije skupine čini potpuno usporedivima (premda je u skupini inkompletne revaskularizacije bio statistički veći postotak preboljelih infarka miokarda). Ovdje je korišten Mann-Whitney U test.

Tablica 5.4. *Razlike u kontinuiranim kliničkim vrijednostima između inkompletne i kompletne revaskularizacije na prvoj kontroli.*

Revaskularizacija		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P
							25.	Medijan	75.	
Hgb2	Inkompletna	33	132,85	13,79	100,00	155,00	120,50	135,00	142,50	0,278
	Kompletna	32	129,63	15,77	95,00	165,00	120,00	128,00	140,00	
kreat2	Inkompletna	33	98,03	19,49	65,00	137,00	84,00	95,00	107,50	0,113
	Kompletna	32	90,28	12,12	70,00	130,00	83,50	87,50	96,50	
BNP2	Inkompletna	33	128,15	106,90	15,00	516,00	65,50	99,00	149,50	0,524
	Kompletna	32	132,81	124,67	16,00	550,00	53,00	88,00	165,50	
EFLV2	Inkompletna	33	58,79	4,68	50,00	65,00	55,00	60,00	60,00	0,234
	Kompletna	32	60,16	4,66	50,00	65,00	55,00	60,00	65,00	
peakE2	Inkompletna	33	0,72	0,14	0,41	1,00	0,62	0,74	0,82	0,358
	Kompletna	32	0,78	0,22	0,46	1,45	0,64	0,74	0,89	
peakA2	Inkompletna	33	0,78	0,16	0,50	1,17	0,67	0,76	0,89	0,181
	Kompletna	32	0,85	0,20	0,54	1,27	0,69	0,85	0,99	
EA2	Inkompletna	33	0,95	0,27	0,56	1,77	0,78	0,92	1,10	0,870
	Kompletna	32	0,93	0,24	0,50	1,43	0,73	0,90	1,12	
Aval2	Inkompletna	33	139,00	14,84	112,00	169,00	128,50	137,00	153,00	0,103
	Kompletna	32	132,78	14,00	98,00	165,00	124,25	130,00	137,00	
DT2	Inkompletna	33	227,06	40,66	101,00	320,00	205,50	232,00	240,50	0,537
	Kompletna	32	228,13	50,40	130,00	337,00	190,75	227,50	262,75	
PHT2	Inkompletna	33	72,03	15,13	29,00	114,00	66,50	69,00	83,00	0,145
	Kompletna	32	67,41	14,99	26,00	98,00	61,25	66,00	78,75	
IVRT2	Inkompletna	33	109,00	22,22	61,00	162,00	91,50	110,00	119,50	0,577
	Kompletna	32	116,16	31,37	75,00	230,00	95,75	105,00	132,75	
SD2	Inkompletna	33	1,20	0,33	0,00	1,75	1,03	1,22	1,36	0,149
	Kompletna	32	1,08	0,34	0,00	1,55	1,02	1,05	1,30	
EEsept2	Inkompletna	33	8,62	2,64	0,00	13,16	6,73	8,90	10,04	0,516
	Kompletna	32	8,52	3,72	0,00	24,16	6,84	8,35	9,54	
Elat2	Inkompletna	33	0,10	0,02	0,06	0,14	0,09	0,10	0,12	0,398
	Kompletna	32	0,11	0,03	0,06	0,17	0,08	0,11	0,13	
Alat2	Inkompletna	33	0,12	0,02	0,08	0,16	0,10	0,12	0,13	0,724
	Kompletna	32	0,11	0,02	0,07	0,18	0,10	0,12	0,12	
EElat2	Inkompletna	33	7,06	1,55	4,33	10,50	5,69	7,08	8,25	0,844
	Kompletna	32	7,45	2,95	3,80	20,70	5,76	7,22	8,69	

U Tablici 5.4. su prikazani rezultati na prvoj kontroli (razdoblje od tri mjeseca; označeni brojem 2). Nema statistički značajne razlike između skupina za promatrane kliničke vrijednosti. Korišten je Mann-Whitney U test.

Tablica 5.5. *Razlike između početnih i prvih kontrolnih vrijednosti pojedinih kontinuiranih varijabli u inkompletnoj revaskularizaciji*

Revaskularizacija		Min	Max	Percentile			P
				25.	Medijan	75.	
Inkompletna N=33	BNP1	0,00	343,00	45,00	107,00	171,00	0,335
	BNP2	15,00	516,00	65,50	99,00	149,50	
	Hgb1	113,00	174,00	133,50	139,00	151,00	<0,001
	Hgb2	100,00	155,00	120,50	135,00	142,50	
	Kreatinin1	60,00	201,00	83,50	93,00	103,50	0,279
	Kreatinin2	65,00	137,00	84,00	95,00	107,50	
	EFLV1	50,00	65,00	55,00	60,00	65,00	0,132
	EFLV2	50,00	65,00	55,00	60,00	60,00	
	peakE1	0,40	1,13	0,53	0,66	0,73	0,023
	peakE2	0,41	1,00	0,62	0,74	0,82	
	peakA1	0,42	1,08	0,75	0,82	0,93	0,096
	peakA2	0,50	1,17	0,67	0,76	0,89	
	EA1	0,52	2,03	0,66	0,72	0,85	0,001
	EA2	0,56	1,77	0,78	0,92	1,10	
	Aval1	95,00	172,00	127,00	133,00	146,00	0,217
	Aval2	112,00	169,00	128,50	137,00	153,00	
	DT1	120,00	366,00	210,00	255,00	282,00	0,030
	DT2	101,00	320,00	205,50	232,00	240,50	
	PHT1	39,00	107,00	64,00	76,00	83,00	0,238
	PHT2	29,00	114,00	66,50	69,00	83,00	
	IVRT1	0,00	183,00	92,50	109,00	116,00	0,153
	IVRT2	61,00	162,00	91,50	110,00	119,50	
	SD1	0,000	2,060	0,765	1,260	1,588	0,614
	SD2	0,000	1,750	1,025	1,220	1,358	
	EEsept1	0,000	18,800	7,203	8,830	12,465	0,218
	EEsept2	0,000	13,160	6,728	8,900	10,035	
	Elat1	0,050	0,140	0,070	0,080	0,100	<0,001
	Elat2	0,060	0,140	0,090	0,100	0,120	
	Alat1	0,070	0,200	0,090	0,110	0,150	0,957
	Alat2	0,080	0,160	0,100	0,120	0,130	
	EElat1	0,170	18,200	5,505	7,570	10,635	0,085
	EElat2	4,330	10,500	5,690	7,080	8,250	

Tablica 5.6. *Razlike između početnih i prvih kontrolnih vrijednosti pojedinih kontinuiranih varijabli u kompletnoj vaskularizaciji*

Revaskularizacija		Minimum	Maximum	Percentile			P
				25.	Medijan	75.	
Kompletna N=32	BNP1	15,00	502,00	47,50	93,50	197,25	0,888
	BNP2	16,00	550,00	53,00	88,00	165,50	
	Hgb1	105,00	178,00	129,50	138,00	148,00	<0,001
	Hgb2	95,00	165,00	120,00	128,00	140,00	
	Kreatinin1	72,00	140,00	79,00	84,50	93,25	0,003
	Kreatinin2	70,00	130,00	83,50	87,50	96,50	
	EFLV1	50,00	65,00	60,00	60,00	65,00	0,058
	EFLV2	50,00	65,00	55,00	60,00	65,00	
	peakE1	0,38	1,46	0,52	0,67	0,79	0,017
	peakE2	0,46	1,45	0,64	0,74	0,89	
	peakA1	0,55	1,39	0,66	0,78	0,99	0,948
	peakA2	0,54	1,27	0,69	0,85	0,99	
	EA1	0,40	2,54	0,63	0,71	1,12	0,169
	EA2	0,50	1,43	0,73	0,90	1,12	
	Aval1	84,00	172,00	123,50	130,00	137,00	0,793
	Aval2	98,00	165,00	124,25	130,00	137,00	
	DT1	115,00	414,00	214,75	245,00	290,00	0,250
	DT2	130,00	337,00	190,75	227,50	262,75	
	PHT1	33,00	120,00	62,25	71,00	84,75	0,239
	PHT2	26,00	98,00	61,25	66,00	78,75	
	IVRT1	63,00	253,00	100,50	119,00	140,00	0,422
	IVRT2	75,00	230,00	95,75	105,00	132,75	
	SD1	0,000	2,090	0,990	1,245	1,378	0,260
	SD2	0,000	1,550	1,020	1,050	1,295	
	EEsept1	3,450	36,500	6,523	9,685	12,940	0,020
	EEsept2	0,000	24,160	6,835	8,353	9,543	
	Elat1	0,050	0,120	0,060	0,080	0,090	<0,001
	Elat2	0,060	0,170	0,083	0,110	0,130	
	Alat1	0,050	0,150	0,090	0,100	0,128	0,014
	Alat2	0,070	0,180	0,100	0,115	0,120	
	EElat1	4,330	29,200	6,031	8,978	11,594	0,004
	EElat2	3,800	20,700	5,755	7,220	8,685	

U gornjim tablicama prikazana je razlika između početnih (označenih brojem 1) i prvih kontrolnih (označenih brojem 2) analiziranih kontinuiranih varijabli za inkompletnu (Tablica 5.5) i kompletnu (Tablica 5.6.) revaskularizaciju. U nepotpunoj revaskularizaciji na prvoj

kontroli registriran je statistički značajan pad vrijednosti hemoglobina (p<0,001), što klinički nije relevantno (medijan na početku 139, a na kontroli 135 što sve spada u referentne vrijednosti). Vrijednost kreatinina je neznačajno povišena (p=0,279), a medijan BNP-a je snižen, no statistički neznačajno. Promatrajući specifične ultrazvučne parametre došlo je do značajnih promjena u peak E (porast vrijednosti; p<0.023), dolazi do značajnog povećanja kvocijenta E/A (p<0,001) te smanjenja vremena deceleracije (DT; p<0,030). Značajne promjene također su zabilježene pri Elat (p<0,001), a promjene E/Elat su bile na granici statističke značajnosti. U kompletnoj revaskularizaciji javile su se značajne promjene u vrijednosti hemoglobina (registriran pad vrijednosti; p<0,001), a medijani u granicama refrentnih vrijednosti, porast kreatinina (p=0,003), a medijani također u granicama referentnih vrijednosti. Ultrazvučni parametri koji su se značajno promijenili su: peak E (porast), E/Esept (pad vrijednosti) i E/Elat (porast vrijednosti), Alat (povećanje vrijednosti) te porast E/Elat. Temeljem promjena specifičnih ultrazvučnih parametara procijenjena je dijastolička disfunkcija odnosno oporavak (ili pogoršanje) nakon učinjenog zahvata. Ovdje je korišten Wilcoxonov zavisni test.

Tablica 5.7. *Razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja*

	DD početak	N	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
BNP 1	I. stupanj DD	42	15	410	43,75	91,50	125,00
	II. stupanj DD	20	21	398	57,50	110,00	218,00
	III. stupanj DD	3	128	502	128,00	156,00	502,00
LVEDP 1	I. stupanj DD	42	15,0	40,0	18,00	22,00	25,00
	II. stupanj DD	20	16,0	37,0	20,25	23,00	29,25
	III. stupanj DD	3	18,0	34,0	21,00	26,00	34,00

	Kruskal Wallis Test	df	P
BNP 1	5,705	2	0,058
LVEDP 1	2,013	2	0,366

Tablica 5.7. prikazuje razlike u medijanima izmjerenih vrijednosti BNP i LVEDP na početku istraživanja (BNP 1 i LVEDP 1) u odnosu na stupanj DD na početku. Nije bilo značajnih

razlika u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja, iako je značajnost BNP-a (P=0,058) bila granična, što može indicirati na eventualnu bitnu razliku (veće razine BNP-a na početku u ispitanika s većim stupnjem DD) u slučaju većeg broja ispitanika. Korišten je Kruskal-Wallis test.

Tablica 5.8. *Razlike u razini BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli te neposredno nakon zahvata (odnosi se samo na LVEDP 2) u odnosu na stupanj dijastoličke disfunkcije (D.D.) na prvoj kontroli.*

	DD 3 mjeseca	N	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
BNP 1	Potpuni oporavak	47	15	398	44,00	97,00	130,00
	I. stupanj DD	13	26	410	71,50	112,00	194,50
	II. stupanj DD	5	59	502	107,50	192,00	445,00
BNP 2	Potpuni oporavak	47	15	550	58,00	75,00	123,00
	I. stupanj DD	13	31	434	63,50	116,00	235,50
	II. stupanj DD	5	98	516	101,50	152,00	370,50
LVEDP 1	Potpuni oporavak	47	17,0	40,0	19,00	22,00	25,00
	I. stupanj DD	13	16,0	40,0	18,50	22,00	27,00
	II. stupanj DD	5	18,0	34,0	19,50	26,00	32,00
LVEDP 2	Potpuni oporavak	47	11,00	38,00	19,00	23,00	26,00
	I. stupanj DD	13	11,00	38,00	21,50	24,00	27,50
	II. stupanj DD	5	15,00	30,00	19,50	23,00	28,50

	Kruskal Wallis Test	df	P
BNP 1	6,091	2	0,048
BNP 2	6,137	2	0,046
LVEDP 1	0,366	2	0,833
LVEDP 2	2,090	2	0,352

Tablica 5.8. Brojem jedan (npr. BNP 1) označena je početna vrijednost. Prva kontrola je razdoblje od tri mjeseca. Brojem 2 označena je vrijednost pojedinog parametra na prvoj kontroli (npr. BNP 2). LVEDP 2 predstavlja vrijednost neposredno nakon izvršenog zahvata. Na tablici su prikazane razlike u medijanima izmjerenih vrijednosti BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli, odnosno neposredno nakon zahvata (ovo vrijedi samo za LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli. S obzirom da se promatra stupanj DD na prvoj kontroli, najviše ispitanika je dostiglo stupanj potpunog oporavka. Ipak, značajno veće

vrijednosti BNP-a na početku i na prvoj kontroli povezane su s težim stupnjevima DD. Značajnost razlike je najveća u odnosu razine BNP-a između II. stupnja DD u odnosu na ostale stupnjeve.

Tablica 5.9. *Razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja u skupini s inkompletnom revaskularizacijom.*

	DD početak	N	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
BNP 1	I. stupanj DD	20	15	410	43,75	85,00	121,25
	II. stupanj DD	10	24	246	59,00	137,00	214,00
	III. stupanj DD	3	128	502	128,00	156,00	502,00
LVEDP 1	I. stupanj DD	20	17,0	40,0	20,00	24,00	26,50
	II. stupanj DD	10	17,0	30,0	20,75	24,00	27,00
	III. stupanj DD	3	19,0	34,0	21,00	26,00	34,00

	Kruskal Wallis Test	df	P
BNP 1	5,690	2	0,058
LVEDP 1	,133	2	0,936

Tablica 5.9. prikazuje razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja (BNP 1, LVEDP 1) u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja u skupini s inkompletnom revaskularizacijom. Nije bilo značajnih razlika u vrijednostima LVEDP-a, dok je razlika u vrijednostima BNP-a na granici statističke značajnosti (što upućuje da bi u slučaju većeg broja ispitanika eventualno mogli imati statistički značajnu razliku, odnosno da bi veću vrijednost BNP-a mogli povezati s višim stupnjem dijastoličke disfunkcije). Korišten je Kruskal-Wallis test.

Tablica 5.10. *Razlike u razini BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli odnosno nakon procedure (ovo se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli u skupini s inkompletnom revaskularizacijom.*

	DD 3 mjeseca	N	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
BNP 1	Potpuni oporavak	23	15	246	43,00	97,00	130,00
	I. stupanj DD	6	54	410	78,00	147,00	254,75
	II. stupanj DD	4	59	502	83,25	174,00	424,50
BNP 2	Potpuni oporavak	23	15	309	58,00	91,00	140,00
	I. stupanj DD	6	61	434	64,75	104,50	381,50
	II. stupanj DD	4	105	516	116,75	188,50	443,25
LVEDP 1	Potpuni oporavak	23	17,0	40,0	20,00	24,00	25,00
	I. stupanj DD	6	17,0	40,0	17,75	22,50	30,25
	II. stupanj DD	4	19,0	34,0	21,50	28,00	33,00
LVEDP 2	Potpuni oporavak	23	11,00	38,00	20,00	24,00	26,00
	I. stupanj DD	6	12,00	38,00	20,75	24,50	38,00
	II. stupanj DD	4	15,50	30,00	20,00	23,00	29,25

	Kruskal Wallis Test	df	P
BNP 1	3,776	2	0,151
BNP 2	4,711	2	0,095
LVEDP 1	,955	2	0,620
LVEDP 2	1,260	2	0,530

Tablica 5.10. prikazuje razlike u razini BNP i LVEDP na početku (BNP 1, LVEDP 1) i na prvoj kontroli (BNP 2) (tri mjeseca), odnosno nakon zahvata (ovo se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli (tri mjeseca) u skupini s inkompletnom revaskularizacijom. Nije bilo značajnih razlika u razini BNP-a i LVEDP. Korišten je Kruskal-Wallis test.

Tablica 5.11. Razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja u skupini s kompletnom revaskularizacijom.

	DD početak	N	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
BNP 1	I. stupanj DD	22	15	343	43,75	105,00	132,00
	II. stupanj DD	10	21	398	52,50	100,50	293,50
LVEDP 1	I. stupanj DD	22	13,0	34,0	15,25	20,00	24,00
	II. stupanj DD	10	16,0	37,0	18,50	22,00	34,50

	Kruskal Wallis Test	df	P
BNP 1	,182	1	0,669
LVEDP 1	2,612	1	0,106

Tablica 5.11. prikazuje razlike u razini BNP i LVEDP na početku istraživanja (BNP1, LVEDP 1) u odnosu na stupanj DD na početku istraživanja u skupini s kompletnom revaskularizacijom. Nije bilo značajnih razlika u razini BNP-a i LVEDP. Korišten je Kruskal-Wallis test.

Tablica 5.12. *Razlike u razini BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli, odnosno nakon zahvata (LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli u skupini s kompletnom revaskularizacijom.*

	DD 3 mjeseca	N	Min	Max	Percentile		
					25.	Medijan	75.
BNP 1	Potpuni oporavak	24	15	398	44,25	79,50	146,00
	I. stupanj DD	7	26	262	57,00	112,00	125,00
	II. stupanj DD	1	388	388	.	.	.
BNP 2	Potpuni oporavak	24	16	550	56,50	74,00	120,50
	I. stupanj DD	7	31	262	46,00	170,00	209,00
	II. stupanj DD	1	98	98	.	.	.
LVEDP 1	Potpuni oporavak	24	14,0	36,0	16,25	22,00	24,75
	I. stupanj DD	7	16,0	37,0	19,00	22,00	27,00
	II. stupanj DD	1	19,0	19,0	.	.	.
LVEDP 2	Potpuni oporavak	24	10,00	31,00	16,25	22,00	25,75
	I. stupanj DD	7	11,00	28,00	22,00	24,00	25,00
	II. stupanj DD	1	13,00	13,00	.	.	.

	Kruskal Wallis Test	df	P
BNP 1	2,689	2	0,261
BNP 2	1,712	2	0,425
LVEDP 1	0,818	2	0,664
LVEDP 2	2,540	2	0,281

Tablica 5.12. prikazuje razlike u razini BNP i LVEDP na početku (BNP1, LVEDP 1) i na prvoj kontroli (BNP 2) (tri mjeseca), odnosno nakon zahvata (ovo se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na prvoj kontroli (tri mjeseca) u skupini s kompletnom revaskularizacijom. Nije bilo značajnih razlika u razini BNP-a i LVEDP (korišten Kruskal-Wallis test).

Tablica 5.13. Povezanost razine BNP i LVEDP na početku i na prvoj kontroli, odnosno nakon zahvata (ovo se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na početku i na prvoj kontroli u odnosu na tip revaskularizacije.

		Inkompletna		Kompletna	
		DD početak	**DD 3 mjeseca**	**DD početak**	**DD 3 mjeseca**
BNP 1	Korelacijski koeficijent rho	0,415	0,343	0,077	0,190
	P	0,016	0,049	0,677	0,297
	N	33	33	32	32
BNP 2	Korelacijski koeficijent rho	0,426	0,370	-0,084	0,225
	P	0,013	0,034	0,648	0,215
	N	33	33	32	32
LVEDP 1	Korelacijski koeficijent rho	0,052	0,083	0,290	0,090
	P	0,775	0,644	0,107	0,625
	N	33	33	32	32
LVEDP 2	Korelacijski koeficijent rho	-0,246	0,108	0,176	0,101
	P	0,167	0,550	0,335	0,583
	N	33	33	32	32

Tablica 5.13. prikazuje povezanost razine BNP i LVEDP na početku (BNP 1, LVEDP 1) i na prvoj kontroli (BNP 2) te nakon zahvata (to se odnosi na LVEDP 2) u odnosu na stupanj DD na početku i na prvoj kontroli (tri mjeseca) u odnosu na tip revaskularizacije. Ova tablica ukazuje na značajne povezanosti isključivo kod ispitanika s inkompletnom revaskularizacijom. Značajna je pozitivna korelacija između razine BNP-a i stupnja DD na početku i na prvoj kontroli. To znači da su veće razine BNP-a na početku istraživanja značajno povezane s većim stupnjem DD na početku, ali i na prvoj kontroli. Također, veće razine BNP-a na prvoj kontroli (BNP 2) povezane su s većim stupnjem DD kako na početku tako i na prvoj kontroli. Navedene značajne razlike grafički su prikazane na Slikama 5.9.-5.14. (korišten je Spearmanov test korelacije).

Tablica 5.14. *Usporedba skupina BNP-a na početku (< i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije na početku istraživanja.*

Revaskularizacija			**BNP**	
			>100	**>=100**
Inkompletna	Potpuni oporavak	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
	I. stupanj DD	N	11	12
		%	47,8%	52,2%
	II. stupanj DD	N	3	6
		%	33,3%	66,7%
	III. stupanj DD	N	0	1
		%	0,0%	100,0%
Kompletna	Potpuni oporavak	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
	I. stupanj DD	N	11	8
		%	57,9%	42,1%
	II. stupanj DD	N	5	6
		%	45,5%	54,5%
	III. stupanj DD	N	0	2
		%	0,0%	100,0%
Ukupno	Potpuni oporavak	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
	I. stupanj DD	N	22	20
		%	52,4%	47,6%
	II. stupanj DD	N	8	12
		%	40,0%	60,0%
	III. stupanj DD	N	0	3
		%	0,0%	100,0%

Revaskularizacija	**Vrijednost X^2 testa**	**df**	**P**
Inkompletna	1,316	2	0,518
Kompletna	2,565	2	0,277
Ukupno	3,532	2	0,171

Tablica 5.14. prikazuje usporedbu skupina BNP-a na početku (< i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije. Vrijednost BNP-a od 100 predstavlja graničnu vrijednost. Nisu zabilježene statistički značajne razlike pri grupiranju BNP-a u navedene skupine. Korišten je X^2 test.

Tablica 5.15. *Usporedba skupina BNP-a nakon 3. mjeseca (< i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije nakon 3. mjeseca.*

Revaskularizacija			**BNP**	
			>100	**>=100**
Inkompletna	Potpuni oporavak	N	15	9
		%	62,5%	37,5%
	I. stupanj DD	N	2	4
		%	33,3%	66,7%
	II. stupanj DD	N	0	3
		%	0,0%	100,0%
	III. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
Kompletna	Potpuni oporavak	N	15	8
		%	65,2%	34,8%
	I. stupanj DD	N	3	4
		%	42,9%	57,1%
	II. stupanj DD	N	1	1
		%	50,0%	50,0%
	III. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
Ukupno	Potpuni oporavak	N	30	17
		%	63,8%	36,2%
	I. stupanj DD	N	5	8
		%	38,5%	61,5%
	II. stupanj DD	N	1	4
		%	20,0%	80,0%
	III. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%

Revaskularizacija	**Vrijednost X^2 testa**	**df**	**P**
Inkompletna	5,141	2	0,076
Kompletna	1,19	2	0,552
Ukupno	5,397	2	0,067

Tablica 5.15. prikazuje usporedbu skupina BNP-a nakon tri mjeseca (skupine < i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije nakon 3 mjeseca istraživanja. Nema značajnih razlika u raspodjeli skupina BNP-a između stupnjeva DD kod kompletne i inkompletne vaskularizacije, iako je kod inkompletne vaskularizacije P vrijednost na graničnoj razini značajnosti (P=0,076). Korišten je X^2 test.

Tablica 5.16. *Usporedba skupina BNP-a nakon 6 mjeseci (skupine < i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije nakon 6 mjeseci.*

Revaskularizacija			BNP	
			>100	**>=100**
Inkompletna	Potpuni oporavak	N	18	4
		%	81,8%	18,2%
	I. stupanj DD	N	1	7
		%	12,5%	87,5%
	II. stupanj DD	N	0	3
		%	0,0%	100,0%
	III. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
Kompletna	Potpuni oporavak	N	14	7
		%	66,7%	33,3%
	I. stupanj DD	N	6	5
		%	54,5%	45,5%
	II. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
	III. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%
Ukupno	Potpuni oporavak	N	32	11
		%	74,4%	25,6%
	I. stupanj DD	N	7	12
		%	36,8%	63,2%
	II. stupanj DD	N	0	3
		%	0,0%	100,0%
	III. stupanj DD	N	0	0
		%	0,0%	0,0%

Revaskularizacija	**Vrijednost X^2 testa**	**df**	**P**
Inkompletna	16,019	2	<0,001
Kompletna	0,453	1	0,501
Ukupno	18,86	2	0,002

Tablica 5.16. prikazuje usporedbu skupina BNP-a nakon 6 mjeseci (skupine < i > od 100) u odnosu na stupanj DD kod inkompletne i kompletne vaskularizacije nakon 6 mjeseci. Značajne razlike zabilježene su u skupini s inkompletnom revaskularizacijom, te na ukupnom uzorku: u većim stupnjevi DD bilo je značajno više nalaza BNP-a većeg od 100. Korišten je X^2 test.

Tablica 5.17. *Potpuni oporavak DD u odnosnu na skupine revaskularizacije*

Potpuni oporavak		**Vrijeme**			**Ukupno**
		Početak	**3. mjesec**	**6. mjesec**	
Inkompletna N=33	N	0	24	22	24
	%	0,00%	72,70%	66,67%	36,40%
Kompletna N=32	N	0	23	21	23
	%	0,00%	71,90%	65,63%	35,90%
Ukupno N=65	N	0	47	43	47
	%	0,00%	72,30%	66,15%	36,20%
Razlika između ispitivanih skupina za svako promatrano vrijeme		NA	P=0,837	P=0,862	P=0,901

Potpuni oporavak statistički je bio jednako uspješan u obje ispitane skupine, odnosno nije bilo značajnih razlika između ispitanih skupina.

Tablica 5.18. *Bilo kakav oporavak DD u odnosu na skupine revaskularizacije*

		Revaskularizacija				**P**
		Inkompletna		**Kompletna**		
		N	**%**	**N**	**%**	
Oporavak DD nakon 3 mjeseca	Bez oporavka	6	18,2%	5	15,6%	0,783
	Bilo kakav oporavak	27	81,8%	27	84,4%	
Oporavak DD nakon 6 mjeseci u odnosu na 3. mjesec	Bez oporavka	7	63,6%	7	63,6%	0,766
	Poboljšanje	1	9,1%	2	18,2%	
	Pogoršanje	3	27,3%	2	18,2%	

Tablica 5.19. *Bilo kakav oporavak dijastoličke funkcije u odnosnu na skupine revaskularizacije*

			Oporavak DD		Total
			Ne	Da	
Revaskularizacija	Inkompletna	N	7	26	33
		%	21,2%	78,8%	100,0%
	Kompletna	N	5	27	32
		%	15,6%	84,4%	100,0%
Total		N	12	53	65
		%	18,5%	81,5%	100,0%

	Value	df	P
Pearson X2 test	,877	1	0,458
Ukupno	65		

Tablica 5.19. Razdoblje šest mjeseci. Iako je bilo kakav oporavak dijastoličke funkcije bio veći u skupini s kompletnom revaskularizacijom (84,4%), ta vrijednost nije bila značajno veća u usporedbi s inkompletnom vaskularizacijom (78,8%), (p=0,458). Zaključno, oporavak (definiran kao bilo kakvo poboljšanje dijastoličke funkcije tijekom istraživanja) je statistički bio jednako uspješan u obje ispitane skupine.

6. DISKUSIJA

Dijastolička je disfunkcija dugo vremena promatrana u sjeni sistoličke disfunkcije i potrebno je bilo dugo razdoblje kako bi se upoznala njezina stvarna važnost i uloga. Razvijanjem tehnologije ultrazvuka srca te njezinim kontinuiranim usavršavanjem, a paralelno s time i razumijevanjem, prvo dijastoličke funkcije srca, a potom i njezinog poremećaja, odnosno dijastoličke disfunkcije, došli smo do potpunijeg razumijevanja ″merituma″ stvari. Već se dugo vremena zna da je reducirana sistolička funkcija jedan od glavnih prediktora povećanog pobola i smrtnosti. Uzimajući u obzir da dijastolička disfunkcija gotovo uvijek prethodi sistoličkoj, možemo zaključiti da bolesnici sa sistoličkom disfunkcijom gotovo uvijek imaju određeni stupanj i dijastoličke disfunkcije te da takvi bolesnici trebaju biti optimalno liječeni s idejom produljenja života i smanjenja pobola. No, postavlja se pitanje što je sa izoliranim dijastoličkim poremećajem? Naime, zadnjih se desetak godina dosta istraživala izolirana dijastolička disfunkcija, te se temeljem nekoliko istraživanja provedenih u općoj populaciji (23-25) nedvojbeno došlo do zaključka da izolirana dijastolička disfunkcija vremenom nedvojbeno progredira te ukoliko se ne liječi, u svom krajnjem stadiju može dovesti do dijastoličke srčane insuficijencije (5, 6). Slijedom navedenog, neliječeni dijastolički poremećaj povećava kako morbiditet tako i mortalitet (21, 22), i potpuno je jasno da se dijastolička disfunkcija treba liječiti, pa i onda kada je klinički inaparentna, što je u ranim fazama najčešći slučaj.

Jedan od najčešćih uzroka dijastoličke disfunkcije je, uz valvularne bolesti srca i svih vrsta hipertrofija miokarda, ishemijska bolest srca koje je u moderno doba poprimila epidemijske razmjere. Oporavak ishemije se postiže nekom od revaskularizacijskih metoda s temeljnim ciljem poboljšanja kako bolesnikove prognoze tako i kvalitete života.

Ovaj rad se bavi procjenom važnosti ishemijske bolesti srca kao izoliranog čimbenika (prethodno isključivši preostale uzroke) u nastanku izolirane dijastoličke disfunkcije, odnosno u kojoj je mjeri izražena dijastolička disfunkcija u kronično ishemičnih bolesnika, ali uz očuvanu sistoličku funkciju. Iz prethodno objavljene medicinske literature razvidna je težnja kompletnoj anatomskoj revaskularizaciji miokarda budući da se time smanjuje smrtnost,

potreba za ponovnom revaskularizacijom te ponovni infarkt miokarda, odnosno smanjuju se učestalost velikih kardiovaskularnih događaja (104). Što se tiče potrebe za ponovnom revaskularizacijom, ona ovisi o načinu prethodne revaskularizacije (aortokoronarno premoštenje ili PCI procedura). Točnije, kirurški napravljene arterijske anastomoze bolje su i dulje vremena prohodne nego venske, a stentovi koji izlučuju lijekove (*engl. Drug eluting Stents)* imaju manji stupanj in-stent restenoza od metalnih stentova te samim tim potreba za ponovnom revaskularizacijom miokarda je smanjena (107). Za svakog pojedinog bolesnika potrebno je procijeniti optimalan način revaskularizacije, o čemu u svakom slučaju ovisi i očekivani benefit. Svakako je potrebno uzeti u obzir činjenicu da kirurška revaskularizacija predstavlja težak operacijski zahvat praćen određenim rizicima, ali nerijetko i mogućnošću za potpunijom revaskularizacijom srčanog mišića, dok je perkutana koronarna intervencija u principu zahvat manjeg rizika. Najčešće, no u manjku stentova koji izlučuju lijekove, u dijabetičara ili pak u žilama uskog kalibra, povećava potrebu za ponovnom revaskularizacijom (107, 108) i nerijetko ostavlja mogućnost tek parcijalne revaskularizacije srčanog mišića, što za bolesnika nije uvijek optimalno. Iz svega navedenog vrlo je razvidno da je indikacija za revaskularizacijom ključna u određivanju načina revaskularizacije miokarda.

Dakle, istraživali smo koliko perakutna revaskularizacija miokarda pridonosi oporavku dijastoličke funkcije srčanog mišića, odnosno, bavili smo se ″pitanjem svih pitanja″ u terapiji koronarne bolesti, koje su to arterije koje je potrebno revaskularizirati (u svakog pojedinog bolesnika!) da bismo optimalno liječili bolesnike, odnosno je li potrebno uvijek postići kompletnu anatomsku revaskularizaciju miokarda ili je nekad dovoljna i inkompletna revaskularizacija srčanog mišića. U konačnici, zanimalo nas je liječimo li dobro svoje bolesnike.

Analiza primarnog cilja ovog istraživanja temeljila se na procjeni postoji li razlika u oporavku dijastoličke funkcije lijeve klijetke u ovisnosti o kompletnosti revaskularizacije, odnosno oporavljaju li kompletno revaskularizirani bolesnici bolje dijastoličku funkciju od inkompletno revaskulariziranih, te kolika je trajnost tog oporavka. Temeljno vremensko razdoblje za procjenu oporavka dijastoličke funkcije iznosilo je 3 mjeseca i predstavljalo je primarni cilj istraživanja. Ultrazvuk srca zajedno s tkivnim doplerom korišten je kao zlatni standard u procjeni srčane funkcije.

Ponašanje dijastoličke funkcije promatrano je direktnim invazivnom mjerenjem krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke (LVEDP) prije i neposredno nakon perkutane koronarne

intervencije (što je predstavljalo perakutni oporavak dijastoličkog poremećaja – svrstano u sekundarne ciljeve), te ultrazvukom srca uključivo s tkivnim doplerom pri čemu je analiziran kratkoročni oporavak (razdoblje od 3 mjeseca – primarni cilj istraživanja!) te trajnost oporavka (razdoblje od 6 mjeseci – svrstano u sekundarne ciljeve) dijastoličkog poremećaja.
Temeljem dobivenih rezultata i njihovom analizom utvrđeno je da je oporavak dijastoličkog poremećaja nakon učinjene revaskularizacije miokarda izvrstan ($p<0,001$), da nastaje u razdoblju od otprilike 3 mjeseca, te da se trajnost njegova oporavka prati i u razdoblju od 6 mjeseci ($p<0,001$). Nema statističke značajne razlike među promatranim skupinama iz čega možemo zaključiti da anatomska kompletnost revaskularizacije nije presudna u oporavku dijastoličkog poremećaja, već je važnija funkcionalna kompletnost revaskularizacije. Jasnog oporavka dijastoličke funkcije neposredno nakon revaskularizacije nema, već se ona može tranzitorno i pogoršati.

Ukupan broj bolesnika uključen u studiju iznosio je 65. Bolesnici su s obzirom na kompletnost postignute revaskularizacije podijeljeni u dvije skupine, skupinu inkompletne (n33) i skupinu kompletne anatomske revaskularizacije (n32). Uzimajući u obzir socio-demografske i neke kliničke varijable (tablica 5.1.), vidljivo je da je u skupini s inkompletnom revaskularizacijom bilo statistički značajno više bolesnika sa šećernom bolešću , prethodno preboljelim infarktom miokarda, te prethodno učinjenom perkutanom intervencijom (Slike 5.1-3.), dok statistički značajnih razlika za preostale promatrane varijable nije bilo. U nastavku, između skupine inkompletne i kompletne revaskularizacije na početku istraživanja nije bilo razlike niti u dobi, niti u indeksu tjelesne mase, niti u vrijednostima hemoglobina, dok je vrijednost kreatinina bila statistički značajno viša u skupini inkompletne revaskularizacije ($p=0,028$), no numerička vrijednost za obje skupine bila je unutar propisanih referentnih vrijednosti. Posebno je potrebno istaknuti činjenicu da je ulazna sistolička funkcija u obje skupine praktički jednaka, što daje temelj našem istraživanju, odnosno usporedivosti skupina (tablica 5.3.).

Viša vrijednost kreatinina u skupini inkompletne revaskularizacije je očekivana, prvenstveno s obzirom na činjenicu da u toj skupini ima više dijabetičara, pa je kod njih bubrežna funkcija ipak nešto oštećenija, no to nije klinički relevantno. Isto tako, ponajviše zbog značajno većeg broja dijabetičara, u toj skupini, također očekivano, imamo i značajno veći broj akutnih koronarnih incidenata, što je onda rezultiralo i značajno većim brojem prethodnih intervencija. Naime, dijabetes mijenja krvne žile po difuznom tipu što nerijetko rezultira češćim koronarnim incidentima, koji mogu biti i manjeg opsega (to je vidljivo u mojem

istraživanju, budući da je unatoč većem broju prethodnih infarkta miokarda, sistolička funkcija još uvijek u granicama normale).

Također je temeljem analize specifičnih ultrazvučnih parametara i parametara tkivnog doplera (koji su inače prikazani i uspoređivani u tablici 5.3.), procijenjena dijastolička funkcija na početku istraživanja za obje ispitivane skupine. Između njih nije bilo značajne razlike što skupine čini usporedivima (tablica 5.1.). No, pomnijom analizom, vidljivo je da prevladavaju blaži do umjereni dijastolički poremećaji (I – II stupanj) što je i bilo za očekivati uzimajući u obzir kriterije uključenja/isključenja što će poslije imati i implikacije u rezultatima. Na početku istraživanja, promatrajući ukupnu kohortu bolesnika, 95,4% bolesnika imalo je I ili II stupanj dijastoličke disfunkcije, a samo 4,6% III stupanj, dok IV stupanj nije bio zastupljen (tablice 5.1 i 5.2.).

Neposredno prije intervencije te neposredno poslije intervencije, direktnim invazivnim putem izmjerena je vrijednost krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke *(LVEDP)* s ciljem analize kretanja vrijednosti krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke (a time i dijastoličkog poremećaja!) neposredno nakon učinjene revaskularizacije. Vrijednost LVEDP-a prije zahvata kod svih je bolesnika bila patološki povišena, što je bio još jedan dobar pokazatelj dijastoličke disfunkcije. Numerički promatrano, više vrijednosti LVEDP-a bile su registrirane u težim stupnjevima dijastoličke disfunkcije, ali bez međusobne statističke važnosti (tablica 5.7.), što u potpunosti odgovara podacima iz dostupne medicinske literature (49, 51). Također, uspoređujući vrijednosti LVEDP-a prije zahvata s vrijednostima LVEDP-a neposredno nakon zahvata (LVEDP 2) u odnosu na stupanj dijastoličke disfunkcije na prvoj kontroli, nisu registrirane statistički značajne razlike (LVEDP na početku p=0,833, a p=0,352 nakon zahvata), odnosno možemo zaključiti da nakon učinjenog zahvata nema statistički značajnog pada LVEDP-a (tablica 5.8.). Tome u prilog govori činjenica da se krajnji dijastolički tlak lijeve klijetke (LVEDP) neposredno nakon intervencije kod 49,3% bolesnika smanjio, kod 9,2% ostao je nepromijenjen, a kod čak 41,5% bolesnika došlo je do njegovog tranzitornog porasta.

Naveden ishod je u potpunosti očekivan i u skladu s dosadašnjim medicinskim znanjem, budući da je poznato da se nakon revaskularizacije tranzitorno poveća krutost miokarda, bilo da se radi o kirurškoj ili o perkutanoj revaskularizaciji (40,41). Povećena krutost miokarda nakon revaskularizacije također može biti i posljedica ishemijske ozljede nastale periproceduralno (što se pak mjeri drugim parametrima – promjene u EKG-u, patološki porast

troponina te kardioselektivnih enzima). Dakle, zaključno, neposredno nakon revaskularizacije, nema perakutnog oporavka kronične dijastoličke disfunkcije, već se ona tranzitorno može i pogoršati, kao što je i vidljivo vidljivo iz naših rezultata. Objašnjenje takvog ishoda je dijelom i u činjenici da se radi o ″omamljenom″ miokardu (*engl. Stunning*), ili kronično hiberniranom miokardu. Vrijeme u kojem očekujemo ″buđenje″, odnosno oporavak funkcije takvog miokarda mjeri se u tjednima (8 -12 tjedana) i zato je razdoblje do 3 mjeseca od zahvata uzeto kao prvo kontrolno razdoblje u kojem se provjerava dijastolička funkcija (109,110). Taj vremenski period je i u našem istraživanju uzet kao glavno razdoblje predmnijevanog kratkoročnog oporavka dijastoličke funkcije, a određuje se temeljem ultrazvučnog nalaza uz uključenje tkivnog doplera. Kontrolni pregled unutar 6 mjeseci od zahvata koristi se kao parametar trajnosti oporavka dijastoličke funkcije, također temeljem ultrazvučnog nalaza zajedno sa tkivnim doplerom.

Uzevši u obzir dobivene rezultate i njihovu analizu utvrđeno je da je potpuni oporavak dijastoličke funkcije u razdoblju od tri mjeseca (prva kontrola) u obje promatrane skupine bio izvrstan i statistički značajan ($p<0,001$); u skupini inkompletne revaskularizacije postignut je čak kod 72,7% bolesnika, a u skupini kompletne revaskularizacije kod 71,9% bolesnika što je u međusobnoj usporedbi ~~s~~statistički neznačajna razlika (tablica 5.17., slika 5.15.). Bilo kakav oporavak dijastoličke funkcije (prelazak u niži stupanj dijastoličke disfunkcije) u skupini bolesnika s inkompletnom revaskularizacijom postignut je ~~u~~ kod 81,8% bolesnika, a u skupini s kompletnom revaskularizacijom kod čak 84,4% bolesnika, pri čemu također nema statistički bitne razlike ($p=0.784$) (tablica 5.18., slika 5.16). Iz rezultata je vidljivo je da u obje promatrane skupine bolesnika došlo do statistički značajnog oporavka dijastoličke funkcije srčanog mišića ($p=0,001$). Dakle, možemo zaključiti da je nakon uspješne revaskularizacije, bez obzira je li ona anatomski kompletna ili inkompletna, kratkoročni oporavak (razdoblje od 3 mjeseca) dijastoličke funkcije izvrstan. Potrebno je napomenuti da u prva tri mjeseca praćenja nije bilo smrtnih ishoda, niti velikih štetnih kardiovaskularnih događaja *(engl. MACE – Major Adverce Cardiac Events*), a praćenje je za sve bolesnike kompletirano.

Daljnjim praćenjem svojih 65 bolesnika u razdoblju od od 3. do 6. mjeseca dobili smo sljedeće rezultate: Nije zabilježen smrtni ishod. Dvojica bolesnika hospitalizirana su u vanjskim ustanovama s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije, a dvojica pod slikom hipertenzivne krize te sumnje na akutni koronarni sindrom. Sva četvorica su rekoronarografirana, dok je kod jednoga učinjena rePCI procedura, a kod drugog postavljena indikacija za operativni zahvat aortokoronarnog premoštenja. Kod preostale dvojice nalaz

koronarografije je bio uredan. Tijekom praćenja preostalih bolesnika još je kod šestorice postavljena sumnja na progresiju bolesti, bilo nalazom ergometrijskog testiranja bilo scintigrafijom ili pak zbog nejasnih kliničkih tegoba. Od njih je još četvero rekoronarografirano te je ishod sljedeći: Kod jednoga je nađen uredan nalaz, jedan je zbog progresije bolesti upućen na operativni zahvat aortokoronarnog premoštenja, a dvojica su redilatirana. Kod preostale se dvojice bolesnika, odustalo od rekoronarografije, nakon što je modificirana terapija te nakon kliničkog poboljšanja. Razdoblje praćenja u trajanju od 6 mjeseci kompletirano je za svih 65 bolesnika.

U skupini inkompletne revaskularizacije u razdoblju praćenja od 3. do 6. mjeseca rezultati su slijedeći: šest bolesnika nije pokazalo oporavak nakon prve kontrole (18,2%). Na drugoj kontroli rezultati su bili sljedeći: kod četiri bolesnika i dalje nije bilo znakova oporavka, jedan je poboljšao dijastoličku funkciju, a jedan je pogoršao dijastoličku funkciju. Od četiri bolesnika kod kojih nije bilo promjena, kod jednog je učinjen operacijski zahvat aortokoronarnog premoštenja. Bolesniku kod kojeg je nastupilo pogoršanje učinjena je rePCI procedura. Promatrajući preostale bolesnike, dakle one kod kojih se na prvoj kontroli poboljšala dijastolička funkcija (sveukupno 27 bolesnika; 81,8%) rezultati su sljedeći: Kod dvojice je nastupilo pogoršanje (jedan od njih je operiran), a kod trojice je dijastolička funkcija ostala bez dodatne promjene. Dakle, u razdoblju praćenja od 3. do 6. mjeseca od 11 promatranih bolesnika (šestorica koji se nisu oporavili u prva tri mjeseca + petorica od prethodno oporavljenih kod kojih je bilo promjena), sedmorica i dalje ne pokazuju oporavak (stanje ostaje kao na prvoj kontroli; 63, 6%), kod jednog se stanje dodatno poboljšalo (9,1%), a kod trojice se dijastolička funkcija pogoršala (27,3%) (tablica 5.18., slika 5.14.).

Sveukupno gledajući, od početka pa do kraja istraživanja potpuni oporavak dijastoličke funkcije u skupini inkompletne revaskularizacije primijećen je kod 22 bolesnika što predstavlja 66,7% bolesnika (tablica 5.17., slika 5.12.), a bilo kakvo poboljšanje dijastoličke funkcije primijećeno je kod čak 78,8% bolesnika (26/33 bolesnika) (tablica 5.19.), što je statistički gledano jako važno, kako u prva 3 mjeseca praćenja ($p<0,001$), tako i u nastavku praćenja ($p<0,001$). U razdoblju između dvije kontrole (treći do šesti mjesec), u principu stanje ostaje kakvo je bilo nakon prve kontrole.

U skupini kompletne revaskularizacije u razdoblju praćenja od 3. do 6. mjeseca rezultati su slijedeći: pet bolesnika nije pokazalo oporavak nakon prve kontrole. Na drugoj kontroli rezultati su bili sljedeći: kod četiri bolesnika i dalje nije bilo znakova oporavka dijastoličke

funkcije, dok je jedan poboljšao dijastoličku funkciju. Promatrajući preostale bolesnike, dakle one kod kojih se na prvoj kontroli poboljšala dijastoličku funkciju (tu se radi o 27 bolesnika), rezultati su sljedeći: kod jednog bolesnika primijećeno je poboljšanje dijastoličke funkcije, kod trojice je nalaz bio bez dodatne promjene (jedan od njih je redilatiran), a kod dvojice je došlo do pogoršanja dijastoličke funkcije (kod jednog je učinjena rePCI procedura). Dakle, u razdoblju praćenja od 3. do 6. mjeseca od 11 promatranih bolesnika (petorica koji se nisu oporavili u prva tri mjeseca + šestorica od prethodno oporavljenih kod kojih je bilo promjena), sedmorica ne pokazuju znakove dodatnog oporavka (stanje ostaje kao na prvoj kontroli; 63, 6%), kod dvojice se dodatno poboljšala dijastolička funkcija (18,2%), a kod dvojice se pogoršala (18,2%) (tablica 5.18., slika 5.14.). Slično kao i kod inkompletne revaskularizacije, status dijastoličke funkcije u načelu ostaje onakav kakav je postignut do trećeg mjeseca.

Dakle, od početka, pa do kraja istraživanja potpuni oporavak dijastoličke funkcije u skupini kompletne revaskularizacije primijećen je kod 21 bolesnika što predstavlja 65,6% bolesnika (tablica 5.17., slika 5.12.), a bilo kakvo poboljšanje dijastoličke funkcije primijećeno je čak kod 84,4% bolesnika (tablica 5.18., slika 5.13.), što je jako statistički značajno, kako u prva 3 mjeseca praćenja, tako i u nastavku praćenja ($p<0,001$). Premda je postotak bolesnika koji su postigli bilo kakakv oporavak u promatranih 6 mjeseci viši, u skupini kompletno revaskulariziranih u odnosu na skupinu inkompletno revaskulariziranih (84,4% vs 78,8%) to nije statistički značajno ($p=0,458$) (tablica 5.19.).

Temeljem prethodnih saznanja iz dostupne medicinske literature, a slijedeći zadane ciljeve u svome radu (sekundarni cilj), željeli smo utvrditi koliko je relevantnost BNP-a u procjeni izolirane dijastoličke disfunkcije i može li se samo na temelju vrijednosti BNP-a procijeniti izolirani dijastolički poremećaj jednako dobro kao i temeljem ultrazvučnog nalaza. Analizirali smo također postoje li razlike u vrijednostima BNP-a s obzirom na kompletnost revaskularizacije srca. Uspoređujući ulazne vrijednosti BNP-a za skupinu inkompletne i kompletne revaskularizacije utvrđeno je da među njima nema statistički značajne razlike. Iz toga proizlazi da su uzevši u obzir i ovaj parametar, skupine usporedive ($p<0,733$, tablica 5.3.).

Uspoređujući vrijednosti BNP-a za cijelu skupinu bolesnika na početku istraživanja, u odnosu na na početnu dijastoličku disfunkciju, registrirane su numeričke više vrijednosti BNP-a pri višim stupnjevima dijastoličke disfunkcije, no tek na granici statističke značajnosti ($p<0,058$),

što upućuje na moguću eventualnu značajnu razliku pri većem broju ispitanika (tablica 5.7.). Slično je ako promatramo samo bolesnike s postignutom inkompletnom revaskularizacijom, vrijednost BNP-a na početku, ukoliko se distribuira prema stupnjevima dijastoličke disfunkcije na početku, na granici je statističke značajnosti (p=0,058)(tablica 5.9.). Također je moguće da bi veći broj ispitanika eventualno doveo do statističke značajnosti. Kod bolesnika kod kojih je postignuta kompletna revaskularizacija, ukoliko distribuiramo vrijednost BNP-a prema stupnjevima, uzevši u obzir stupanj dijastoličke disfunkcije na početku, nema statistički značajne razlike (p=0,669)(tablica 5.11.), odnosno nema statistički značajne poveznice između viših vrijednosti BNP-a i težih stupnjeva dijastoličke disfunkcije.

Uspoređujući vrijednosti BNP-a na početku (BNP 1) i nakon 3 mjeseca (BNP 2) u odnosu na stupanj dijastoličke disfunkcije nakon 3 mjeseca, promatrajući sve bolesnike**,** nađena je značajna statistička razlika između bolesnika kod kojih je došlo do potpunog oporavka dijastoličke funkcije ili su nakon 3 mjeseca istraživanja svrstani u I stupanj dijastoličke disfunkcije i onih koji su nakon 3 mjeseca istraživanja bili svrstani u II stupanj dijastoličke disfunkcije (p=0,048, BNP 1) i (p=0,046, BNP 2) – što jasno govori u prilog poveznici viših vrijednosti BNP-a s težim stupnjevima dijastoličke disfunkcije (tablica 5.8., slike 5.7.-8.). U trendu povećanja BNP-a izmjerenog na početku istraživanja (BNP 1) i nakon 3 mjeseca (BNP 2) u skupini bolesnika s inkompletnom revaskularizacijom u odnosu na stupanj dijastoličke disfunkcije nakon 3 mjeseca nema statistički značajnih razlika (tablica 5.10.), a slično se prati i u skupini bolesnika s postignutom kompletnom revaskularizacijom (tablica 5.12.). No, daljnjom analizom *(Spearmanovim test korelacije)* nalazimo statistički značajnu povezanost između razine BNP-a i stupnja dijastoličke disfunkcije na početku, ali i nakon 3 mjeseca. To znači da su veće razine BNP-a na početku istraživanja značajno povezane s većim stupnjem dijastoličke disfunkcije na početku, ali i na kontroli (razdoblje od 3 mjeseca). Također, veće razine BNP-a nakon tri mjeseca, povezane su s većim stupnjem dijastoličke disfunkcije kako na početku i tako i u vrijeme prve kontrole (3 mjeseca). Ta statistički značajno pozitivna korelacija vrijedi samo za bolesnike kod kojih je postignuta inkompletna revaskularizacija**,** dok je kod bolesnika s postignutom kompletnom revaskularizacijom prisutna statistička neznačajnost (tablica 5.13., slike 5.9.-11.).

Analizirajući vrijednost BNP-a i dijastoličku funkciju na početku (vrijednost BNP-a > ili < 100) kod ukupnog uzoraka bolesnika ne nalazi se statističke važnosti kao niti pri podjeli na skupine s obzirom na kompletnost revaskularizacije. Premda se, generalno govoreći, u višim stupnjevima dijastoličke disfunkcije registrira veća vrijednost BNP-a (što predstavlja

patološku vrijednost, ″cut off ″ vrijednost), to nema statističku značajnost (tablica 5.14.). Ukoliko promatramo vrijednost BNP-a u odnosu na stupanj dijastoličke disfunkcije nakon 3 mjeseca, također ne nalazimo statističke značajnosti u skupini kompletne revaskularizacije, no vrijednosti za ukupnu skupinu te skupinu inkompletne revaskularizacije na granici su statističke značajnosti ($p<0,067$ i $p<0,076$), što bi moglo upućivati na eventualnu značajnost ukoliko bi postojao veći broj ispitanika (tablica 5.15.). Na kraju istraživanja (nakon 6 mjeseci) registrira se statistički značajno više bolesnika s patološkim vrijednostima BNP-a (>100) u ukupnom uzorku ($p<0,002$), te u skupini inkompletne revaskularizacije ($p<0,001$), dok je u skupini kompletne revaskularizacije izražena granična statistička značajnost ($p<0,501$) (tablica 5.16.).

Zaključno, vezano za BNP kao pokazatelj izolirane dijastoličke disfunkcije možemo reći slijedeće: na početku istraživanja registrira se poveznica između viših vrijednosti BNP-a i težih stupnjeva dijastoličke disfunkcije, a statistički je na granici značajnosti za ukupnu skupinu te za skupinu kod koje je postignuta inkompletna revaskularizacija. Za skupinu kompletne revaskularizacije statistički je neznačajan. Trend viših vrijednosti BNP-a koji povezujemo sa težim stupnjevima dijastoličke disfunkcije, nastavlja se i nakon tri mjeseca, i statistički je značajan za ukupnu skupinu bolesnika, dok je statistički neznačajan odvojeno promatrajući skupinu kompletne i inkompletne revaskularizacije. No, testovima korelacije ipak se registrira statistička značajnost samo za skupinu inkompletne revaskularizacije, i to da više vrijednosti BNP-a na početku istraživanja odgovaraju višim vrijednostima dijastoličke disfunkcije kako na početku, tako i nakon tri mjeseca, što se ne može reći za skupinu kompletne revaskularizacije gdje se prati statistička neznačajnost. U nastavku, uspoređujući patološke vrijednosti BNP-a (BNP>100) na početku istraživanja, ne nalazimo statističke značajnosti niti u ukupnoj kohorti bolesnika, niti kada se podijeli u dvije promatrane skupine. Slično je s vrijednostima BNP-a u odnosu na dijastoličku disfunkciju u razdoblju od 3 mjeseca gdje su sve promatrane vrijednosti za skupinu kompletne revaskularizacije statistički neznačajne, a za ukupnu skupinu i inkompletnu skupinu su na granici statističke značajnosti. U periodu od 6 mjeseci registrira se jasna statistička značajnost viših vrijednosti BNP-a (BNP 3) i težih stupnjeva dijastoličke disfunkcije za inkompletnu revaskularizaciju i za ukupnu skupinu, dok je za skupinu kompletne revaskularizacije vrijednost i dalje statistički neznačajna (tablica 16).

U svojem smo istraživanju promatrali koliko je važna izolirana ishemija uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke kao uzrok dijastoličkog poremećaja. Na taj smo način,

poštujući prethodno zacrtane kriterije uključivanja/isključivanja, regrutirali populaciju s poglavito blažom (I stupanj dijastoličkog poremećaja je imalo 64,6% bolesnika) do umjerenom dijastoličkom disfunkcijom (II stupanj dijastoličkog poremećaja je imalo 30,8% bolesnika), što čini sveukupno 95,4% bolesnika. III stupanj dijastoličke disfunkcije imalo je svega 3 od 65 bolesnika, što predstavlja 4,6% bolesnika, dok najteži (IV stupanj) nije zabilježen kod nijednog bolesnika. Takva distribucija dijastoličkog poremećaja je i očekivana uzimajući u obzir kriterije uključenja/isključenja, odnosno gotovo da i nema teških dijastoličkih poremećaja uz praktički urednu sistoličku funkciju, nego je u takvim slučajevima i sistolička funkcija kompromitirana. Odabir takve populacije predstavlja mogući nedostatak studije (što onda ima reperkusiju i na BNP), no s druge strane vrlo zorno prikazuje važnost izolirane ishemije i njezinu povezanost s dijastoličkim poremećajem. Možda će netko reći da je ishemija u ovom istraživanju ″napravila″ tek manji dijastolički poremećaj, no ako znamo i smatramo da i početne stupnjeve dijastoličkog poremećaja treba liječiti, jer neliječeni progrediraju i mogu dovesti do kardijalne insuficijencije, onda je intencija ovog rada u potpunosti shvaćena. Čak i ako na trenutak isključimo nužnost revaskularizacije ovih bolesnika zbog rizika nagle smrti, ne smije se zaboraviti da se stupanj ili dva dijastoličkog poremećaja (prouzročenog npr. ishemijom) superponiraju na mogući stupanj ili dva prouzročen prethodnom valvulanom bolešću, hipertrofijom ili bolešću perikarda, pa vrlo brzo može doći do teškog dijastoličkog poremećaja s mogućim kompleksnijim posljedicama.

U ovom istraživanju smo pokazali smo da ishemija ima vrlo važnu ulogu u nastanku dijastoličke disfunkcije, te da smanjenje opsega ishemije ili njezino potpuno uklanjanje dovodi do bitnog smanjenja dijastoličkog poremećaja, ~~a~~ što direktno utječe na smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Potvrdili smo da je procjena područja ishemije miokarda te vijabiliteta/ožiljka ključna u svakodnevnoj kliničkoj praksi pri strategiji revaskularizacije, odnosno da sama kompletnost revaskularizacije u anatomskom smislu nije presudna, već je puno važnija funkcionalna kompletnost reveaskularizacije. Ultrazvuk srca uz tkivni dopler i dalje ostaje ključna metoda u procjeni dijastoličke disfunkcije. Što se tiče BNP-a, on i dalje predstavlja dodatnu metodu za analizu izolirane dijastoličke disfunkcije. Naime, numerički je registrirana jasna poveznica između viših vrijednosti BNP-a i viših (odnosno težih) stupnjeva izolirane dijastoličke disfunkcije, no ona nije uvijek statistički značajna. Čini se da je značajnija za inkompletnu nego za kompletnu revaskularizaciju, što je već i prije poznato iz medicinske literature (111,112). Naime, BNP se više izlučuje u bolesnika kod kojih je moguće provocirati jaču ishemiju, odnosno veće područje ishemije, a svakako se češće radi o

onima s inkompletnom nego s kompletnom revaskularizacijom, bez obzira na jednaku sistoličku funkciju u obje skupine (111,112). Poveznica BNP-a i dijastoličkog poremećaja izraženija je za teže stupnjeve dijastoličke disfunkcije, a to smo utvrdili u ovom istraživanju, što je također u potpunosti u korelaciji s dosadašnjim medicinski znanjem (46,65). Činjenica da je u našem istraživanju više od 95% bolesnika imalo I i II stupanj dijastoličke disfunkcije, najvjerojatnije objašnjava samo djelomične, statistički značajne poveznice viših vrijednosti BNP-a i težine dijastoličke disfunkcije, odnosno, da se radilo o većem postotku bolesnika s težim stupnjevima dijastoličkog poremećaja uključenih u istraživanje, očekivali bismo bolju korelaciju. Manjak bolesnika s težim stupnjevima dijastoličkog poremećaja možemo smatrati jednim od nedostataka našeg istraživanja, no, to bi onda promijenilo kriterije uključenja/isključenja za ovu studiju, odnosno impliciralo bi uključenje bolesnika sa slabijom sistoličkom funkcijom (što onda onemogućuje procjenu izolirane dijastoličke disfunkcije!). Zbog toga i je BNP pouzdaniji prediktor sistoličkog poremećaja (koji uvijek uključuje i dijastolički) nego samo izoliranog dijastoličkog poremećaja što je i klinički etablirano i redovito se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (65).

U ovom istraživanju pokazano je da neposredno nakon revaskularizacije nema jasnog perakutnog oporavka dijastoličke funkcije, već se ona može tranzitorno i pogoršati, što odgovara prethodnom medicinskom znanju. Neovisno o kompletnosti revaskularizacije kratkoročni opravak (razdoblje od 3 mjeseca) je bio izvrstan. Takav rezultat perzistira i na kontroli nakon 6 mjeseci, gdje je i dalje ima statistički značajnost, neovisno o načinu revaskularizacije. Numerički promatrano, veći postotak poboljšanja prethodno verificiranog dijastoličkog poremećaja javlja se ipak kod bolesnika s postignutom kompletnom revaskularizacijom, no statistički je neznačajan. Takav rezultat je i očekivan s obzirom na činjenicu da je skupina s postignutom inkompletnom revaskularizacijom ipak bila ″nešto bolesnija″. Potrebno je napomenuti da je razdoblje od tri mjeseca bilo ključno u oporavku dijastoličkog poremećaja, odnosno, ukoliko u prva tri mjeseca nije došlo do oporavka, poslije ga gotovo i nije bilo. Odnosno, oni koji su se oporavili u prva tri mjeseca, uglavnom su takvo stanje zadržali i na kontroli u šestom mjesecu. U razdoblju od trećeg do šestog mjeseca eventualni daljnji oporavak dijastoličke funkcije nije samo u funkciji prethodno učinjene revaskularizacije. Naime, period do 6 mjeseci, a posebno od trećeg do šestog mjeseca jest period u kojem nastaje 10 - 15% in-stent restenoza, koje potom kompromitiraju dijastoličku funkciju. Nastanak in-stent restenoze ovisi o opsegu i progresiji bolesti, pridruženim bolestima (poglavito šećerna bolest), broju i dužini upotrebljenih stentova, a svakako, što je najvažnije, i vrsti implantiranih stentova (metalni ili stentovi koji izlučuju lijek); u našem

istraživanju korišteni su metalni stentovi u 95% slučajeva. Dakle, u razdoblju od trećeg do šestog mjeseca ponašanje dijastoličke funkcije ne ovisi više isključivo o prethodno učinjenoj revaskularizaciji (kao što je to slučaj u prva tri mjeseca kada uglavnom dolazi do rezolucije omamljenosti ili hibernacije miokarda), već je više u funkciji ponašanja stentova, odnosno eventualnog nastanka restenoze te progresije bolesti, što sve ovisi o prethodno navedenim čimbenicima.

U prva tri mjeseca nismo imali štetnih kardiovarkularnih događaja, dok se u razdoblju od 3. do 6. mjeseca stanje više bolesnika ″pogoršalo“ u skupini inkompletne revaskularizacije (ukupno 3, dvojica su operirana, a kod jednog je učinjena rePCI procedura) u odnosu na kompletnu revaskularizaciju (ukupno dva, kod obojice je učinjena rePCI procedura), što je dijelom i očekivano s obzirom na činjenicu da su „inkompletni“ bili ipak nešto „bolesniji“ (više dijabetesa, više prethodnih infarkta i intervencija), no razlika nije statistički značajna. U navedenom razdoblju u skupini inkompletne revaskularizacije stanje jednog bolesnika se poboljšalo, a u skupini kompletne revaskularizacije kod dvojice se poboljšala dijastolička funkcija.

Također, nedostatkom istraživanja možemo smatrati i broj ispitanika (n65), premda je on statistički prihvatljiv. Vrlo je teško pronaći dovoljan broj ispitanika poštujući zacrtane kriterije uključenja/isključenja, odnosno pronaći bolesnike s koronarnom bolešću i izoliranom dijastoličkom disfunkcijom, bez hipertenzivnog srca ili značajne valvularne bolesti, te bez fibrilacije atrija, što najčešće ide zajedno, a opet s očuvanom, urednom sistoličkom funkcijom srčanog mišića.

7. ZAKLJUČAK

a) Pri navedenoj indikaciji nema perakutnog oporavka dijastoličke funkcije, već se ista, neposredno nakon učinjene revaskularizacije, tranzitorno može i pogoršati
b) Oporavak dijastoličkog poremećaja nastupa unutar 3 mjeseca od revaskularizacije, izvrstan je i neovisan o anatomskoj kompletnosti revaskularizacije
c) Anatomska kompletnost revaskularizacije nije presudna za oporavak izoliranog dijastoličkog poremećaja, već su puno važniji dobra procjena vijabiliteta miokarda te funkcionalna kompletnost revaskularizacije
d) Trajnost oporavka dijastoličkog poremećaja između 3. i 6. mjeseca je postojana, odnosno postignuti stupanj oporavka najčešće i dalje perzistira.
e) U periodu između 3. i 6. mjeseca dodatnog poboljšanja dijastoličke funkcije u principu više nema, a dijastolička funkcija se može i pogoršati, budući da ponašanje dijastoličke funkcije između 3. i 6. mjeseca više ne ovisi predominantno o prethodno učinjenoj revaskularizaciji, nego uglavnom o drugim čimbenicima kao što su daljnja progresija bolesti te nastanak in-stent restenoze.
f) Ultrazvuk srca uz tkivni dopler i dalje predstavljaju zlatni standard u procjeni izolirane dijastoličke disfunkcije
g) BNP predstavlja dobar alat u detekciji izolirane dijastoličke disfunkcije, a bolja poveznica između viših vrijednosti BNP-a i težih stupnjeva dijastoličkog poremećaja registrira se u skupini bolesnika kod kojih je postignuta inkompletna revaskularizacija nego u skupini bolesnika s postignutom kompletnom revaskularizacijom
h) BNP je nedovoljno pouzdan da ga se koristi samog u procjeni težine izoliranog dijastoličkog poremećaja, već kao dodatnu, komplemetarnu metodu uz ultrazvuk srca i tkivni dopler

8. SAŽETAK

Jedan od glavnih uzroka dijastoličkog poremećaja srčanog mišića je ishemijska bolest srca, koje je u moderno doba poprimila epidemijske razmjere. Od kada je utvrđeno da je izolirana dijastolička disfunkcija srčanog mišića prediktor povećanog morbiditeta i mortaliteta, došla je u fokus interesa. Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi postoji li razlika u oporavku izolirane dijastoličke disfunkcije u kompletno revaskulariziranih bolesnika u usporedbi s inkompletno revaskulariziranim. Postavljena je hipoteza da je oporavak dijastoličke funkcije bolji u anatomski kompletno revaskulariziranih bolesnika nego u onih koji su inkompletno revaskularizirani. Procjena dijastoličke funkcije rađena je ultrazvukom srca uz tkivni dopler i invazivno mjerenje krajnjeg dijastoličkog tlaka lijeve klijetke, kako je i određeno protokolom. Kao parameter dijastoličke disfunkcije korišten je i BNP, te se željelo utvrditi da li je BNP jednako dobar pokazatelj dijastoličke disfunkcije kao i ultrazvuk srca.

U studiju je uključeno 65 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću određenih za revaskularizaciju PCI procedurom s prethodno dokazanom izoliranom dijastoličkom disfunkcijom koji su podijeljeni su u dvije usporedive skupine; 33 bolesnika u skupini gdje je postignuta inkompletna revaskularizacija i 32 bolesnika u skupini s kompletnom revaskularizacijom. Neposredno prije zahvata kod svih je bolesnika invazivnim mjerenjem registrirana patološka vrijednost LVEDP-a. Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji dijastoličkog poremećaja na početku istraživanja (p=0,638), kao niti u sistoličkoj funkciji lijeve klijetke (p=0,283). U skupini inkompletne revaskularizacije bilo je statistički značajno više bolesnika sa šećernom bolešću (p=0,028), prethodno preboljelim infarktom miokarda (p=0,035) te prethodno učinjenim intervencijama na koronarnim arterijama (p=0,035). Vrijednosti BNP-a su na početku istraživanja povišene kod svih bolesnika, bez statističke razlike među skupinama (p=0,733); više vrijednosti BNP-a su povezane s težim stupnjevima dijastoličkog poremećaja uz statističku značajnost samo za skupinu inkompletne revaskularizacije.

Neposredno nakon zahvata registriran je pad LVEDP-a u 49,5 % slučajeva, LVEDP je ostao nepromijenjen u 9,2% slučajeva, a u 41,5% se tranzitorno povisio. U razdoblju od 3 mjeseca

nakon revaskularizacije registriran je izvrstan oporavak dijastoličkog poremećaja u obje promatrane skupine (p<0,001), bez razlike među skupinama. Oporavak perzistira i nakon 6 mjeseci i dalje je statistički značajan u obje skupine (p=0,001), također bez značajne razlike među promatranim skupinama. Vrijednosti BNP-a nakon zahvata padaju kod svih bolesnika, bez značajne razlike među skupinama. Samo je u skupini inkompletne revaskularizacije registrirana statistički značajna poveznica BNP-a s težinom dijastoličkog poremećaja kako na početku, tako i na kraju istraživanja, dok se u skupini kompletne revaskularizacije nije registriralo statističke značajnosti.

Zaključno, nema jasnog perakutnog oporavka dijastoličkog disfunkcije neposredno nakon revaskularizacije, nego se dijastolička funkcija tranzitorno može i pogoršati. Oporavak je izvrstan u razdoblju od 3 mjeseca i perzistira na kontroli od 6 mjeseci. Nema statistički značajne razlike u oporavku dijastoličkog poremećaja među promatranim skupinama. Ultrazvuk srca s tkivnim doplerom i dalje ostaje metoda izbora u procjeni dijastoličkog poremećaja, a BNP nije dovoljno pouzdan da se sam koristi u procjeni izolirane dijastoličke disfunkcije. Anatomska kompletnost revaskularizacije nije presudna u oporavku dijastoličkog poremećaja, već striktno poštivanje indikacije za revaskularizacijom i procjenom vijabiliteta miokarda te težnjom za postizanjem funkcionalno kompletne revaskularizacije.

Ključne riječi: dijastolička disfunkcija, ishemija miokarda, PCI revaskularizacija, kompletnost revaskularizacije srčanog mišića

9. SUMMARY

One of the major causes of diastolic dysfunction is ischemic heart disease that has reached the epidemic proportions these days. Since the isolated diastolic dysfunction was recognized as an important morbidity and mortality predictor, it came to a focus of interest. The aim of this study is to evaluate the importance of revascularization completeness in isolated diastolic dysfunction recovery. The hypothesis is that the recovery is better is the group with complete revascularization achieved. The evaluation of diastolic function was done by echocardiogram including tissue Doppler and directly, invasively. BNP was used as an additive parameter in assessing the diastolic function recovery and we tried to determine if the BNP was as good as the ultrasound in diastolic dysfunction assessment.

This study included 65 patients with previously recognized isolated diastolic dysfunction that met criteria for PCI revascularization. Two comparable groups of patients were identified; one with complete revascularization achieved (32 patients) and another one with incomplete one (33 patients). At the beginning, before the intervention, all patients had pathological LVEDP measured directly, invasively.

In the incomplete revascularization group, the proportion of patients that had diabetes mellitus, previous myocardial infarction and previous PCI procedure was statistically higher ($p=0,028$, $p=0,035$, $p=0,035$), consecutively, but there was no statistical difference in left ventricle systolic function between two groups ($p=0,238$), what represents the basis of our study and makes the groups comparable. Furthermore, no statistical difference was found in diastolic dysfunction distribution at the beginning between two groups ($p=0,638$).

Immediately after PCI procedure, LVEDP was measured again and in 49,5% patients the decrease of LVEDP was registred, in 9,2% patients LVEDP was the same as at the beginning and in 41,5% patients the LVEDP raised transitionally. According to these results we can conclude that there is no acute recovery of diastolic function immediately after revascularization by default. The short-time recovery (3 months period) was excellent, in both groups, regardless of completeness of revascularization ($p<0,001$). Excellent recovery persists during long-time follow-up period as well (6 month period), with no statistical differences in two groups ($p<0,001$ for both groups). Considering BNP, we can conclude that the higher levels of BNP are in concordance with heavier degrees of diastolic dysfunction in the group of

incomplete revascularization (near the limit of statistical significance p=0,058), and for the complete revascularization group statistically irrelevant. Furthermore, we found a clear correlation (statistically significant) between the BNP levels and the degree of diastolic dysfunction in the beginning and at the end of the study, but only for the incomplete revascularization group. We found no statistically significant correlation in the complete revascularization group.

Inclusively, there is no acute recovery immediately after revascularization by default, but diastolic function could deteriorate temporarily. Recovery is excellent in 3 months period and it persists in 6 months period, as well. There is no statistical difference in diastolic function recovery between our two groups. Echocardiography including tissue Doppler still remains the method of choice in assessing the diastolic dysfunction, and BNP is not good enough to be the only parameter in evaluation of isolated diastolic dysfunction. The anatomical completeness of revascularization is not crucial in diastolic disfunction recovery, but diastolic dysfunction recovery is much more depending on the revascularization indication and on the judgement of myocardial viability and tendency of achiving functionally completed revascularization.

Key words: diastolic dysfunction, myocardial ischemia, PCI revascularization, completeness of revascularization

10. LITERATURA

1. Eichhorn EJ, Grayburn PA. Beta-blocker improvement in diastolic performance: The yin and yang of ventricular function changes. AmHeart J 2000; 139.
2. Tardif JC, Rouleau JL. Diastolic dysfunction.Can J Cardiol 1996; 12: 389-98.
3. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. Eur Heart J. 1998;19 Suppl L:L2.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4 Suppl A):6A.
5. Zile MR. Gaasch WH, Caroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001; 104:779
6. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diatolic heart failure. N Engl J Med 2004; 351:109
7. Emery WT, Jadavji I, Choy JB, Lawrence RA. Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. Eur J Echocardiogr. 2008 Sep;9(5):685-91
8. DeMaria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. JACC 1999; 34: 1659-62.
9. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinicians`s Rosseta stone. JACC 1997; 30: 8-18.
10. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. JACC 1996; 27: 1753-60.
11. Hatle L, Angelsen B. Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical Principles and Clinical Applications. 2. izd. Philadelphia: Lea and Febiger, 1982.
12. Feigenbaum H. Echocardiography. 5. izd. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994: 134-215.
13. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350:1953.
14. Brutsaert DL, Sys SU. Diastolic dysfunction in heart failure. J Card Fail.1997; 3: 225–242.

15. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isoleted diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA 2002;
16. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation. 2002;105(11):1387
17. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure? Eur Heart J. 1998;19(7):990
18. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation. 2000;101(17):2118.
19. Boudina S, Abel ED Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation. 2009;115(25):3213
20. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. J Am Soc Nephrol. 2002;13(3):745.
21. Rogers R. K, May H, Anderson J. L, Muhlestein B. Left Ventricular End Diastolic Pressure, Ejection Fraction, and BNP are Independent Predictors of Mortality Circ J. 2012;76(11):2540-1
22. Pirta IL. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in women: Comment on "Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function." *Arch Intern Med* 2011; 171:1088-108
23. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.JAMA. 2003;289(2):194
24. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Redfield MM, Pieske BM, Benjamin EJ, Vasan RS Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. Circulation. 2011 Jul;124(1):24-30.
25. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Leonelli V, Pantano P, Vincenti G, Giombolini C, Ragni T, Reboldi G, Gentile F, Ambrosio G. Effect of revascularizing viable myocardium on left ventricular diastolic function in patients with ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2009 Jun;30(12):1501-9.
26. Prasad SB, See V, Brown P, McKay T, Narayan A, Kovoor P, Thomas L.Impact of duration of ischemia on left ventrikular diastolic properties following reperfusion for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2011 Aug 1;108(3):348-354.

27. Saturoglu O, Cicek Y, Bostan M, Cetin M, Bozkurt E. Acute change in left ventricle end-diastolic pressure after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Am Heart Hosp J. 2010 Winter;8(2):E86-90.
28. Apstein CS, Grossman W. Opposite initial effects of supply and demand ischemia on left ventricular diastolic compliance: the ischemia-diastolic paradox. J Mol Cell Cardiol 1987; 19:119
29. Varma N, Eberli FR, Apstein CS. Increased diastolic stiffness during demand ischemia: response to quick lenght changedifferentiates rigor-activatedfrom calcium-activated tension. Circulation 2000; 101:2185
30. Bolli R. Myocardial ´stunning´ in man. Circulation 1992; 86:1671.
31. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest. 1975;56(4):978.
32. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation. 1982;66(6):1146.
33. Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. Circulation. 1991;83(2):681.
34. Gerber BL, Wijns W, Vanoverschelde JL, Heyndrickx GR, De Bruyne B, Bartunek J, Melin JA. Myocardial perfusion and oxygen consumption in reperfused noninfarcted dysfunctional myocardium after unstable angina: direct evidence for myocardial stunning in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34(7):1939.
35. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". J Am Coll Cardiol. 1986;8(6):1467
36. Rahimtoola SH The hibernating myocardium. Am Heart J. 1989;117(1):211.
37. Bolukoglu H, Liedtke AJ, Nellis SH, Eggleston AM, Subramanian R, Renstrom B.An animal model of chronic coronary stenosis resulting in hibernating myocardium. Am J Physiol. 1992;263(1 Pt 2):H20.
38. Downing SE, Chen V. Acute hibernation and reperfusion of the ischemic heart. Circulation. 1992;85(2):699.
39. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng AS, Petersen SE, Searle N, Channon KM, Banning AP, Neubauer S. Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium: a magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. Circulation. 2005;112(21):3289.

40. Hyodo E, Shimada K, Fukuda S, Takeda T, Saito T, Hasegawa T, Ichiba N. Effect of Preconditioning on Post-Ischemic Left Ventricular Diastolic Stunning in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Circulation. 2012;126:A13855
41. McKenney PA, Apstein CS, Mendes LA, et al. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1189
42. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from acombined hemodynamic and Doppler echocardiographicstudy. JACC 1988; 12: 426-40.
43. Otto, Textbook of Clinical Echocardiography. 2010.
44. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2009; 47:500
45. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22;107
46. Grant D. A, Negishi K, Negishi T, Collier P, Thomas J.D, Marwick T.J, Popovic Z. B. Echocardiogragraphic Assessment of Diastolic Function and Invasive Measures of Left Ventricular Filling Pressure and Relaxation Circ Heart Fail 2010 Sep;3(5):617-26
47. O'Leary PW, Durongpsitkul K, Cordes TM et al. Diastolic ventricular function in Children: A Doppler echocardiographic study establishing normal values and predictors of increased ventricular end-diastolic pressure. Mayo Clin Proc 1998; 73: 616-28.
48. Valdes-Cruz LM, Cayre RO. Echocardiographic diagnosis of congenital heart disease. An embryologic and anatomic approach. Philadelphia: Lippincott-Raven,1999: 101-57.
49. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000;102(15):1788.
50. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol. 1997;30(6):1527.

51. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. Circulation. 2007;116(6):637
52. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981;28:89-94.
53. Kangava K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of a α-human atrial natriuretic polypeptide (α-hANP) Biochem Biophys Res Commun 1984;118:131-139.
54. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339:321-8.
55. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:914-23.
56. Kleinert HD, Maack T, Atlas SA, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-, norepinephrine-, and potassium-induced vascular contractility. Hypertension 1984;6(pt 2):I143-7.
57. Greenberg RN, Hill M, Crytzer J, et al. Comparison of effects of uroguanylin, guanylin and Escherichia colli heat-stable enterotoxin ST in a mouse intestine and kidney: evidence that urogaunylin is an intestinal natriuretic hormone. J. Investig Med 1997;45:276 – 283.
58. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem 1992; 267:13928-32.
59. Best Patritia J.M, Burnett Jr. John C., Wilson Stephanie H, Holmes Jr. David R and Lerman Amir Cardiovasc Res (2002) 55 (2): 375 – 384.
60. Sharp A, Mayet J. The utility of BNP in clinical practic. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2004; 5: 53-8.
61. Mangla A. Brain-Type Natriuretic Peptide. Reference Range Cardiovascular Medicine Book. *www.fpnotebook.com*
62. McCullough PA, Duc P, Omland T et al., Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart

failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003;41:571-9.

63. Grewal J, McKelvie R, Lnn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, Jarnert C, Persson H. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. Eur J Heart Fail 2009 Mar;10(3):252-9.
64. Nishikimi T. Do plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT- proBNP) increase in diastolic dysfunction as well as in systolic dysfunction? Circ J. 2012;76(11):2540-1.
65. Redfield M M, Rodeheffer R, Jacobsen S J, Mahoney D W, Bailey K R, Burnett Jr J C. A Community-Based Study Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction Am J Cardiol. 2009 Mar 1;103(5):604-10
66. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular diseases [Review]. Clin Sci 1998;95:519–29.
67. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormonesin humans [Review]. Horm Metab Res 1999;31:487–98.
68. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. Am Heart J. 2004 Nov;148(5):895-902.
69. Parekh N, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. Curr Opin Cardiol. 2009 Mar;24(2):155-60.
70. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 47:742
71. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction, comparison with Doppler velocity recordings. Circulation. 2002;105:595 A–601.
72. Evdokimova MA, Aseĭcheva OIu, Baklanova TN, Chumakova OS, Panfilova EIu, Reznichenko NE, Brovkin AN, Nikitin AG, Agapkina IuV, Osmolovskaia VS, Kockina MIu, Selezneva ND, Zateĭshchikova AA, Talyzin PA, Sidorenko BA, Nosikov VV, Zateĭshchikov DA. Prognostic value of levels of brain natriuretic peptide

and genetic factors in patients after acute coronary syndrome. Kardiologia. 2011;51(2):26-33.

73. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et. Al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis ins table ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47:52
74. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et. al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction Am Heart J 2001; 141:367
75. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2003;41:2010A–2017.)
76. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobson SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol. 2002;40:976A–982.
77. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. Am J Cardiol. 2002 Aug 1;90(3):254-8
78. Brain Natriuretic Peptide and Diastolic Dysfunction in the Elderly: Influence of Gender Roongsritong C, Qaddour A, Cox S L, Labib S, Bradley C A. Le Jacq Communications 2005.
79. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1998;31:202Â–208.
80. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002;39:202A–209.
81. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur Respir J. 1999;13:197A–205.
82. Resić H, Ajanović S, Kukavica N, Masnić F, Corić A). Bosn J Basic Med Sci. 2009 May;9(2):137-41. Plasma levels of brain natriuretic peptides and cardiac troponin in hemodialysis patients. Bosn J Basic Med Sci. 2009 May;9(2):137-41.
83. Krauser DG, LIoyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baqqish AL, Chen A, Tunq R, Januzzi JL Jr. Effect of body mass indeks on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of

Dyspnea int he Emergency Department (PRIDE) substudy. Am Heart J 2005 Apr; 149(4):744-50.)

84. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. Circulation. 1996;94:390-7.
85. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. Circulation. 2000; 101:1403-8.
86. Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. Ann Thorac Surg. 2000;69:300-6.
87. Mitchell J, Webb ST., Is brain natriuretic peptide a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery?Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 12 (2011) 467–74.
88. Ata Y, Turk T, Ay D, Eris C, Demir M, Ari H, Ata F, Yavuz S, Ozyazicioglu A. Ability of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting.Heart Surg Forum. 2009 Aug;12(4):E211-6.
89. Tavakol M, Hassan KZ, Abdula RK, Briggs W, Oribabor CE, Tortolani AJ, Sacchi TJ, Lee LY, Heitner JF.Utility of brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac operations.Ann Thorac Surg. 2009 Sep;88(3):802-7.
90. Avoiding pitfalls in hemodynamic diagnosis. In: ACC Current Journal Review, Knoebel SB (Ed) (Ed), 1997.
91. Grossman W. Pressure measurement. In Grosman W, Baim DS (eds). Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia 2006. 13-35. Kern MJ.
92. Kern MJ, Feldman T, Bitar S. Hemodynamic Data. In: The Cardiac Catheterization Handbook, 5th ed, Kern MJ. (Ed), Mosby-Year Book, St. Louis 2011. p.126.
93. Kass David A. Assesment of diastolic dysfunction. Cardiology Clinics, Volume 18 Issue 3; 571-586
94. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Refice S, Roscitano A, Fiorani B, Di Nucci GD, Sinatra R. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24268 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36; 611-5.

95. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. Ann Intern Med 2007; 147: 703-16.
96. Caines AE, Massad MG, Kpodonu J, Rebeiz AG, Evans A, Geha AS. Outcomes of coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention and medical therapy for multivessel disease with and without left ventricular dysfunction. Cardiology 2004;101:21-8.
97. Varani E, Balducelli M, Vecchi G, Aquilina M, Maresta A. Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical intervention in multivessel coronary artery disease: one-year clinical result and total treatment cost. J Invasive Cardiol 2007;19:469-75.
98. Srinivas VS, Selzer F, Wilensky RL, Holmes DR, Cohen HA, Monrad ES, Jacobs AK, Kelsey SF, Williams DO, Kip KE. Completeness of revascularization for multivessel coronary artery disease and its effect on one-year outcome: a report from the NHLBI Dynamic Registry. J Interv Cardiol 2007;20:373-80.
99. Hannan EL, Wu C, Walford G, Holmes DR, Jones RH, Sharma S, King SB, 3rd. Incomplete revascularization in the era of drug-eluting stents: impact on adverse outcomes. JACC Cardiovasc Interv 2009;2:17-25.
100. Tamburino C, Angiolillo DJ, Capranzano P, Dimopoulus K, La Manna A, Barbagallo L, Bass TA. Complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Catheter Cardiovasc Interv 2001;54:448-53.
101. Hannan EL, Racz M, Walford G, Holmes DR, King SB, 3rd, Walford G, Ambrose JA, Sharma S, Katz S, Clark LT, Jones RH. Impact of completeness of percutaneous coronary revascularization on long-term outcomes in the stent era. Circulation 2006;113:2406-12.
102. Kloeter UC, Jander NG, Buser PT,Osswald S, Mueller-Brand J, Pfisterer ME. Long-term outcome of angioplasty for multivessel coronary disease: importance and price of complete revascularization. Int J Cardiol 2001;79:197-205.
103. Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, Foley DP, de Valk V, Breeman A, Suryapranata H, Haalebos MM, Wijns W, Wellens F, Balcon R, Magee P, Ribeiro E, Buffolo E, Unger F, Serruys PW. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in The ARTS trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:559-64.

104. Aggarval V, Rajpathak S, Singh M, Romick B, Srinivas V. Clinical outcomes based on completeness of revascularization in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of coronary artery disease studies. Eurointervention 2011;7.

105. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Fearon WF, Pijls NH, Wijns W, De Bruyne B. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. JACC Cardiovasc Intervent 2010;3:307

106. Grant A. D, Negishi K, Negishi Tomoko, Collier Patrick, Thomas James D, Marwick Th. H, Popovic Zoran B. Echocardiographic Assessment of Diastolic Function and Invasive Measures of Left Ventricular Filling Pressure and Relaxation Circulation 2012; 126:A17421

107. Nick E.J. West, Peter N. Ruygrok, Clemens M.C. Disco, Mark W.I. Webster, Wietze K. Lindeboom, William W. O'Neill, Nestor F. Mercado, and Patrick W. Serruys. Clinical and Angiographic Predictors of Restenosis After Stent Deployment in Diabetic Patients Circulation. 2004;109:867-873

108. Hirohiko Ando, Hiroaki Takashima, Yasushi Kuhara, Kenji Asai Katsuhisa Waseda, Tomofumi Mizuno, Ken Harada, Tomohiro Yoshida, Bunichi Kato, Tadayuki Uetani and Hideki Ishii Progression of Atherosclerotic Neointima as a Cause of Late Phase InStent Restenosis after Bare Metal Stent Implantation Circulation. 2012;126:A10816.

109. Giuseppe Ambrosio, Sandro Betocchi, Leonardo Pace, Maria Angela Losi, Weiss J.L and Massimo Chiariello Prolonged Impairment of Regional Contractile Function After Resolution of Exercise-Induced Angina: Evidence of Myocardial Stunning in Patients With Coronary Artery Disease Circulation. 1996;94:2455-2464.

110. Camici P G, Prasad S K, Rimoldi O E. Stunning, Hibernation, and Assessment of Myocardial Viability Circulation. 2008;117:103-114,

111. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, Nielsen LB. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia FASEB J. 2003 Jun;17(9):1105-7.

112. Schiller N B, Massie B, and Whooley M A, B-Type Natriuretic Peptide and Ischemia in Patients With Stable Coronary Disease Data From the Heart and Soul Study Circulation. Dec 16, 2003; 108(24): 2987–2992.

11. ŽIVOTOPIS

IME I PREZIME: TOMISLAV ŠIPIĆ
Adresa: Ilica 253, 10000 Zagreb
Telefon: 091 560 32 49 (privatni);
Kontakt: e-mail: tomislav.sipic@magdalena.hr

ROĐEN:

1970. u Zagrebu

OBRAZOVANJE:

1989. završio Klasičnu gimnaziju u Zagrebu

1995. diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

Diplomski rad: ”Amiloidoza srca“.

SPECIJALIZACIJA I RADNO ISKUSTVO:

1995 – 1997	pripravnički staž u DZ „Susedgrad“ i KBC „Sestre Milosrdnice” u Zagrebu
1997	položio stručni ispit
1997 – 1998	radio u stacionaru SOOV Koprivnica u sklopu redovnog služenja vojnog roka
1998	od 1. prosinca stalno zaposlen u Klinici „Magdalena“ kao odjelni liječnik
2001 – 2005	specijalizacija iz interne medicine u KBC „Sestre milosrdnice“
2005	specijalistički ispit
2007 – 2009	uža specijalizacija iz kardiologije na KBC „Zagreb“
2009	ispit iz uže specijalizacije

ZNANSTVENA I STRUČNA DJELATNOST:

2007 – 2012	Poslijediplomski znanstveni studij iz Biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu u Osijeku
2009	suradničko zvanje naslovnog asistenta iz područja biomedicine i zdravstva, pri Katedri za internu medicinu, Medicinskog fakulteta u Osijeku
1998 – 2014	kao prvi autor ili koautor objavio oko 25 kongresnih sažetaka i priopćenja
2009	aktivni predavač i edukator u sklopu predavanja o intervencijskoj kardiologiji koja su se održavala u Magdaleni
2010 – 2014	redoviti aktivni sudionik na domaćim intervencijskim skupovima i Kongresima s međunarodnim sudjelovanjem (Hrvatski kardiološki kongresi i Crointervent)

2012 aktivni sudionik (predavanje) na najvećem svjetskom kongresu o intervencijskoj kardiologiji TCT – Miami 2012. g.
2014 suispitivač na 3 multicentrične, međunarodne studije u kojima sudjeluje Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena

PROFESIONALNI INTERES: invazivna i intervencijska kardiologija, intervencije na perifernim žilama, bolesti aorte i aortne valvule (TAVI), kongenitalne greške, ultrazvuk srca.

ČLANSTVO: Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor

RADNO MJESTO: odjelni liječnik na Kardiologiji III,
Klinike za kardiovaskularne bolesti Magdalena,
49 217 Krapinske toplice, Ljudevita Gaja 2
tel. 049 244 116, 049 244 115
www.magdalena.hr

OSTALA ZNANJA:

Strani jezici: Engleski (aktivno) i francuski (aktivno)

PC: Microsoft Office (Word, Excel, Power Point), Internet

Vozačka dozvola: B kategorija

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA I KONGRESNIH PRIOPĆENJA

Radovi u časopisima citirani u C/C-u

1. **Tomislav Šipić**, Krešimir Štambuk, Aleksandar Trbović, Ksenija Kapov-Sviličić, Janko Szavits-Nossan, Robert Bernat. Echocardiographic assessment of revascularization completeness impact on diastolic dysfunction in ischemic heart disease Coll. Antropol. Vol 37, No 4 (2013)

2. Janko Szavits-Nossan, Hrvoje Stipić, Igor Šesto, Ksenija Kapov-Sviličić, **Tomislav Šipić** and Robert Bernat. Angiographic Control and PercutaneousTreatment of Myocardial Ischemia Immediately after CABG Coll. Antropol. 36 (2012) 4:

3. Robert Bernat, Janko Szavits-Nossan, Aleksandar Trbović, Ksenija Kapov-Sviličić, Igor Šesto and **Tomislav Šipić.** Relationship of Genetic Markers for Atherosclerosis and Long-Term Outcome after Percutaneous Coronary Intervention with Stenting Coll. Antropol. 36 (2012) 4:

4. Planinc D, Štambuk K, **Šipić T**, Starčević B, Kordić D, Kaštelan M, Mihatov Š. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 alpha and interleukin-2 in patients with congestive heart failure. 6th World Congress on Heart Failure - Mechanisms and Management, Geneva, Switzerland, May 17-20, 1998, J Heart Failure 5:25, 1998.

Preostali radovi objavljeni u necitranim publikacijama, kongresna i druga priopćenja te predavanja na domaćim i stranim skupovima:

1. **T. Šipić**, Z. Batinić,M. Jukić, R. Bernat, M. Šesto PTCA stabla lijeve koronarne arterije u „bail-out“ situaciji Kongres HKD s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 25. - 28. studeni 1998. Knjiga sažetaka, sažetak P-15.
2. Planinc D, Štambuk K, **Šipić T,** Starčević B, Kordić D, Kaštelan M, Lukač J, Mihatov Š. Plasma levels of tumor necrosis factor-alfa, Interleukin-1alfa and Interleukin-2 in patients with congestive heart failure. 1997 Annual Meeting of the Croatian Immunological Society, Zagreb, November, 1997, Period. Biol Vol 99 (suppl 2):3482, 1997.
3. **T. Šipić**, Z. Batinić, M. Jukić, R. Bernat, M. Šesto; Važnost ehokardiografskog pregleda bolesnika nakon kardiokirurških operativnih zahvata prije otpusta iz bolnice Kongres HKD s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 25. - 28. studeni 1998. Knjiga sažetaka, sažetak P-26.

4. Jukić M., Bernat R., Miličić N., Stipić H., **Šipić T**., Batinić Z., Šesto M. Treatment of acute coronary syndrome with percutaneous transluminal coronary angioplasty 8th Alpe Adria Cardiology meeting, Portorož, Slovenija, 24.-27.05. 2000. Knjiga sažetaka, sažetak O-21.
5. Bernat R., Miličić N., Jukić M., Stipić H., **Šipić T.**, Šesto M Clinical and morphological criteria of indication and procedural succes in high-risk PTCA 8th Alpe Adria Cardiology meeting, Portorož, Sl, 24.-27.05.2000.g. Knjiga sažetaka, sažetak O-25.
6. Stipić H., Bernat R., Jukić M., Miličić N., **Šipić T**., Batinić Z., Trbović A., Šesto M. Predictors of major adverse cardiac events (MACE) after stent implantation: in-hospital outcome and one year follow-up 8th Alpe Adria Cardiology meeting, Portorož, Slovenija, 24.-27.05. 2000. Knjiga sažetaka, sažetak O-28.
7. **Šipić T.,** Stipić H., Jukić M., Bernat R., Miličić N., Batinić Z., Trbović A., Šesto M. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty (PTMV) – our results. 8th Alpe Adria Cardiology meeting, Portorož, Slovenija, 24.-27.05. 2000. Knjiga sažetaka, sažetak P-67
8. Stipić H., Bernat R., Jukić M., Miličić N., Batinić Z., **Šipić T**., Trbović A., Šesto M. Predictors of major adverse cardiac events (MACE) after stent implantation: in-hospital outcome and one year follow-up 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat – Dubrovnik, 06.-09.06. 2001.g. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155
9. Jukić M., Bernat R., Miličić N., Stipić H., **Šipić T**., Batinić Z., Trbović A., Šesto M. Immediate and late results of unstable angina vs stable angina treated with PTCA 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat – Dubrovnik, 06.-09.06. 2001.g. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155
10. Stipić H., Bernat R., Jukić M., Miličić N., Batinić Z., **Šipić T**., Trbović A., Šesto M. Isolated LAD stenting: Assesment of incomplete revascularisation strategy 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat – Dubrovnik, 06.-9.06. 2001.g. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155
11. Bernat R., Miličić N., Jukić M., Stipić H., Batinić Z., **Šipić T.**, Šesto M. In-stent restenosis: long term follow-up after repeated percutaneous transluminal angioplasty 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat – Dubrovnik, 06.-09.06. 2001.g. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155
12. Trbović A., Bernat R., Stipić H., Jukić M., Miličić N., Batinić Z., **Šipić T.,** Šesto M.Telemedicine monitoring of cardiologic patients using transtelephonic Ecg –

distribution of calls (one – year experience) 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat – Dubrovnik, 06.-9.06. 2001.g. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155

13. **Šipić T**., Bernat R., Jukić M., Stipić H., Miličić N., Batinić Z., Šesto M. High-risk PTCA in patients with low ejection fraction. 9th Alpe Adria Cardiology Meeting Cavtat – Dubrovnik 06.-9.06. 2001. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155
14. Trbović A., Bernat R., Stipić H., Jukić M., Miličić N., Batinić Z., **Šipić T**., Šesto M. Antiarrhytmic effects of propafenone in reccurent symptomatic PSVT: efficasy of single dosage of 600mg in an outhospital setting using transtelephonic ecg monitoring 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat Dubrovnik 06.-09.06. 2001.g. Acta clin Croat Vol. 40, Suppl. pp 1-155
15. M Jukić, R Bernat, N Miličić, H Stipić, **T Šipić**, A Trbović, Z Batinić, M Šesto. Unstable angina vs. stable angina treated with PTCA . »Intercath-1« International Symposium, Prag, Češka Republika, 12.-14. 10. 2000.
16. R Bernat, N Miličić, M Jukić, H Stipić, Z Batinić, **T Šipić**, M Šesto. Instent-Restenose: Klinischer Langzeitverlauf nach der wiederholten perkutanen transluminalen Angioplastie. 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislafforschung, Mannheim, SR Njemačka, 19.-21.04. 2001.
17. **Šipić T**., Bernat R., Miličić N., Stipić H., Kapov- Sviličić K., Trbović A. PCI u STEMI – neposredni i dugoročni rezultati u SB „Magdalena 7. kongres HKD s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 2008.g. Liječnički vjesnik 130:1-132
18. **Šipić T**. Pristup bolesniku sa stabilnom anginom pektoris; Što prije odluke o intervenciji? 3. hrvatski sastanak o kardiovaskularnim intervencijama, Zagreb, 2009.g.
19. **Šipić T.** PCI on saphenous vein grafts. Crointervent 2011 s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 2011.g.
20. **Šipić T.** Primary PCI in late comers. 61 ESCVS s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 2012.
21. **Šipić T.** Percutaneous treatment of Catheter – induced Dissection of LMCA and Aortic Root TCT, Miami, USA 2012. (predavanje)
22. Szavits-Nossan J, Bernat R, Štambuk K, **Šipić T**, Richter D, Stipić H, Šesto I, Kapov Sviličić K. „Liječenje komplikacija u interventnoj kardiologiji – prikaz odabranih slučajeva“. 9. Kongres HKD s međunarodnim sudjelovanjem Opatija Oct 13-16, 2012. Cardiologia Croatica Vol 7 (suppl 1):37, 2012.
23. **Šipić T**. Percutaneous revascularization after „bail-out“ PCI for LMCA dissection Crointervent 2013, Zagreb 5 - 6.4.2013.g. Cardiologia Croatica 3-4; 2013.

24. **Šipić T.** Subakutna okluzija površinske bedrene arterije; Rovinj 19 - 21.4.2013.g. (Pliva, radionica, predavač)
25. **Šipić T.** Koronarna bolest – u potrazi za pravim rješenjem; Rovinj 4.5.2013.g. (Pliva radionica, predavač)
26. **Šipić T.** Hiperlipoproteinemija – algoritam liječenja - Rijeka 11-12.4.2014.g. (Pliva radionica, predavač)
27. Štambuk K, Stipić H, **Šipić T**, Richter D, Szavits-Nossan J, Šesto I, Bernat R, Milašin G. Perkutane intervencije na venskim graftovima – usporedba iskustva jednog centra sa smjernicama. 10. kongres Hrvatskog kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem; Zagreb 6. - 9.11. 2014.g. Cardiologia Croatica 2014;9(9-10); 399.
28. **Šipić T**, Štambuk K, Trbović A, Kapov Sviličić K, Richter D, Šesto I, Szavits-Nossan J, Stipić H. Oporavak izolirane dijastoličke disfunkcije ishemijske geneze ovisno o kompletnosti revaskularizacije. 10. kongres Hrvatskog kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem; Zagreb 6. - 9.11. 2014.g. Cardiologia Croatica 2014; 9(9-10); 410.