



**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА
ЗА КАРДИОЛОГИЈА
Скопје**



Импактот на радијалниот артериски пристап врз интервенцијата при акутен миокарден инфаркт

Докторска дисертација

Д-р Оливер Калпак м-р сци.

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
Медицински факултет - Скопје

**Импактот на радијалниот артериски пристап
врз интервенцијата при акутен миокарден инфаркт**

Докторска дисертација

Ментор
Професор Д-р Дончо Донеv

Докторанд
Асистент Д-р Оливер Калпак

Скопје, 2018

**Мојата фамилија е мојата инспирација
со нивната љубов, верба и помош
се можам да остварам**

**Докторската дисертација ја посветувам
на моите најмили
Ненси голема и Ненси мала,
Ѓорѓи и Марија, Ѓоре и Вероника**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. K. K.', located in the bottom right corner of the page.

Испражувањето за докторската дисертација е направено на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје во период од 2007 до 2017 година на материјал од Регистарот при Одделот за интервенциона кардиологија.

Благодарам на сите пациенти кои беа вклучени во ова испражување за соработката при интервенциите и клиничкото следење

Чувствувам голема благодарност кон колежничкиот тим од Одделот за интервенциона кардиологија. Горд сум што имам шанса да соработувам со секој од нив.

Особена чест и задоволство ми беше работата со менторот професор доктор Дончо Донеv на кого му благодарам за несебично одвоеното време и труд во изработката на докторската дисертација.

Благодарам

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. K. K.', written in a cursive style.

Содржина

Резиме	7
Abstract	9
1. Вовед	11
1.1 Цели	26
2. Материјал и методи	27
2.1 Истражувана популација	27
2.2 Регистар во Лабораторијата за интервентна кардиологија	27
2.3 Критериум за вклучување	36
2.4 Критериум за исклучување	36
2.5 Дефиниции и методи	37
2.5.1 Акутен миокарден инфаркт – СТЕМИ	37
2.5.2 Дефиниција за временски детерминанти-времето е мускул	37
2.5.3 Примарна перкутана коронарна интервенција ПКИ	38
2.5.4 Васкуларен пристап	39
2.5.5 Катетри, жици и стентови	42
2.5.6 Антикоагулационен и антитромботичен третман	42
2.5.7 Хемостаза	43
2.5.8 Сценарио за користење на опишаните методи	45
2.6 Клучни точки	48
2.6.1 Примарни клучни точки	48
2.6.2 Секундарни точки	48
2.6.3 Крвавење и класификација на крвавењето	49
2.6.4 Мајорно крвавење поврзано со пристапот	49
2.6.5 Мајорно крвавење неповрзано со пристапот	50
2.6.6 Минорно крвавење поврзано со пристапот	50
2.7 Статистичка анализа	51
2.8 Етички аспекти	52

3 Резултати	53
3.1 Базични карактеристики	53
3.2 Карактеристики поврзани со интервенцијата	57
3.3 Временски варијабли	59
3.3.1 Време на интензивна нега и време на хоспитализација	59
3.4 Клиничко следење	61
3.5 Секундарни клучни точки	64
3.6 Крвавење	67
3.7 Примарни клучни точки	70
3.8 Анализа по скорирање во складни парови	72
3.9 Криви на преживување	73
4 Дискусија	79
4.1 Крвавечки компликации на пристапот	82
4.2 Траење на интензивната нега и на вкупната хоспитализација	84
4.3 Морталитетот по првите 30 дена и морталитетот по една година	85
4.4 Мајорни кардиоваскуларни настани	90
4.5 Лимитации на истражувањето	93
5 Заклучок	97
6 Референци	98
7 Прилози	106

Резиме

Импактот на радијалниот артериски пристап врз интервенцијата при акутен миокарден инфаркт

Вовед и мотиви: Интервенцијата поради акутен миокарден инфаркт бележи интензивен развој на методите и модалитетите, во тој поглед транзицијата од трансфеморален (ТФА) кон трансрадијален (ТРА) пристап се предлага како чекор кој значително ја намалува стапката на компликации и стапката на морталитет. Во изминатите години на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје дојде до промена на артерискиот пристап при перкутаните коронарни интервенции (ПКИ) при СТ елевирен миокарден инфаркт (СТЕМИ), од ТФА-феморален кон ТРА-радијален пристап. Радијалната артерија како примарен пристап ја користиме кај 100% од интервенциите. Ретки се истражувањата и регистрите кои известуваат за сто процентен радијален пристап. Заради овие специфики и достигнувања произлезе идејата за проучување на податоците од Регистарот на Универзитетската клиника за кардиологија кои се однесуваат на исходот од интервенциите кај СТЕМИ.

Цели: Во ова истражување се обидуваме да најдеме одговор на прашањето дали со промена на артерискиот пристап при интервенцијата може да се спасат повеќе животи.

Методи: Студијата е базирана на податоците од 5419 консекутивни интервенции кај СТЕМИ пациенти содржани во Регистарот во периодот 2007 до 2015 година. Го споредивме исходот помеѓу 1371 пациент од ТФА групата и 4048 пациент со радијална стратегија. Интервенцијата за инфарктот беше еднаква, само пристапот беше разлика помеѓу групите. Примарни точки на истражувањето се мајорното крвање од пристапот, мајорните кардиоваскуларни настани (МКН) и морталитетот во првите 30 дена како и по 1 година следење. Ги споредивме групите пред и по скорирање во складни парови Propensity Score Matching (PSM) и конструиравме Каплан-Маерови криви на преживување и кумулативен ризик.

Резултати: Групите беа складни по однос на базичните карактеристики, ризици и според постигнатиот успех на механичката реперфузија. Сепак најдовме десеткратна разлика во полза на ТРА по однос на мајорно крвање поврзано со пристапот 28 (0.7%) наспроти 99 (7.2%) кај ТФА (OR 0.11 (95% CI 0.03-0.41, $p < 0.001$). Со примарна ТРА кај секои 15 пациенти превенираме еден случај на сериозно мајорно крвање или од сто пациенти со пристап радијално наместо феморално, ползата е шест тешки крвавења помалку. Според Каплан-Маеровите криви разликата во преживувањето во полза на радијалната група се формира во првите петнаесет денови, потоа перзистира одвоеност на кривите по една година. Споредбата на mortalitetot е во полза на радијалната стратегија во редукција на релативниот ризик за смрт од 53%, односно ризикот е преполовен. Едноставно, со премин од конзервативниот феморален кон елегантниот радијален пристап на секои 22 пациенти имаме добивка од еден човечки живот. Интерпретирано поинаку, тоа значи дека на сто радијални наместо феморални СТЕМИ интервенции дополнително спасуваме по 4 до 5 животи. Анализата на подгрупи потврди дека радијалниот пристап е независен позитивен предиктор за поволен исход во сите подгрупи на пациенти, по однос на пониска стапка на мајорни коронарни настани и понизок mortalitetot.

Заклучок: Комплетната промена на стратегијата кон радијален пристап има поволен импакт врз резултатите од интервенциите при акутен миокарден инфаркт. Во оваа студија ги детерминиравме и ги отсликуваме актуелните резултати од лекувањето на акутниот миокарден инфаркт на Универзитетската Клиника за Кардиологија во Скопје. Промената на пристапот кон радијалната артерија при интервенција значајно го скратува времето на хоспитализација и цената на третманот за СТЕМИ. Истовремено радијалниот пристап овозможува намалена стапка на крвавечки компликации и значително намалена стапка на mortalitetot и мајорни кардиоваскуларни настани наспроти феморалниот пристап. Со користење на радијалната артерија на секои 15 пациенти превенираме по едно сериозно живото загрозувачко крвање. Примарниот радијален пристап овозможува на секои 22 пациенти дополнително да спасиме уште еден живот.

Abstract

The impact of radial access strategy on outcomes from acute myocardial infarction intervention

Introduction: Percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-elevated Myocardial Infarction (STEMI) constantly evolves in methods in modalities progressively improving outcomes. The latest proposal for progress is a subtle change in arterial access from femoral to radial as the primary choice in STEMI patients. In recent years, our Cath lab underwent a meaningful change towards hundred percent radial approach in STEMI patients, making our Centre one of the only few on a global scale. Drawing from the specifics and accomplishments from the interventional cardiology Register came to the idea to investigate the outcomes in transfemoral vs. trans-radial PCI in STEMI patients.

Aims: We sought to answer the question of whether an elegant change in the arterial access in PCI intervention can ultimately lead to more lives saved.

Methods: This is a registry-based single-center longitudinal study conducted in the University Cardiology Clinic – Skopje, based on data from 5419 consecutive PCI in STEMI patients included in the Registry during the period of 2007 to 2015. We compared outcomes from 1371 in the transfemoral - TFA group and 4048 patients transradial - TRA access strategy. The all-comers study sample consists of PCI STEMI divided solely on different access strategy use. Primary points of research are access-related major bleeding, major cardiovascular events and mortality in 30 days and 1 year follow up time points. Furthermore, in our data analysis, we introduced Propensity Score Matching comparing both groups before and after the congruent pairs scoring in addition to plotting Kaplan Meier cumulative risk survival curves.

Results: The groups were congruent in terms of baseline characteristics, risks and the achieved success of mechanical reperfusion. However, we found a tenfold difference in favor

of the TRA group in the reduction of access-related major bleeding, 28 (0.7%) in TRA vs. 99 (7.2%) in TFA (OR 0.11 (95% CI 0.03-0.41 $p < 0.001$). To put things in perspective, these results mean that by transitioning to the radial approach in PCI STEMI patients we prevented one case of severe bleeding in every 15 patients. In other words, we save 6 severe access-related bleeding complications for every 100 PCI STEMI patients. The difference of the TRA group benefit is formed in the 30 days of follow-up. The radial strategy has an impact in every 15 patients to prevent a serious, life-threatening hemorrhage. The use of the radial approach as the primacy access strategy results in one life saved in every 22 PCI STEMI patients.

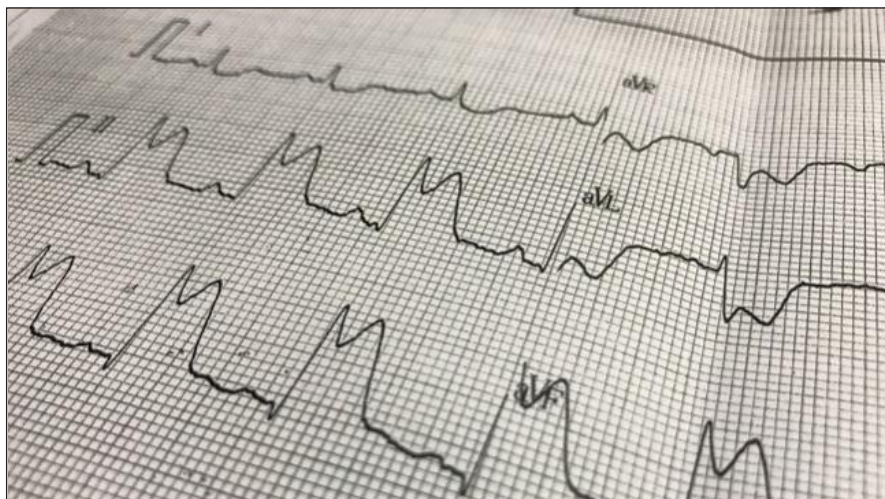
Conclusion: The complete change of access strategy towards the radial approach had a favorable impact on the overall PCI STEMI outcomes. In this study, we quantify and reflect the current improved results of the treatment for acute myocardial infarction at the University Clinic of Cardiology in Skopje. The elegant change to the radial artery during intervention significantly reduces the total hospitalization time, cost of treatment, rates of major access-related bleeding, mortality and major cardiovascular events.

1. Вовед

Кардиологијата како и другите гранки во медицинската наука постојано ги испитува и преиспитува веќе етаблираните ставови и постулати. Науката воопшто се одликува со таа движечката сила да преиспитува и да проверува постојано и таа сила води кон напредок и нови откритија со цел подобрување на исходот од лекувањето. Ретко која дисциплина имала толку интензивен развој како што имала интервентната кардиологија во последниве неколку децении. Интервенцијата врз коронарната артерија при акутен миокарден инфаркт е значајно достигнување на современата кардиологија кое спасува повеќе животи во споредба со претходните опции за лекување при инфаркт. Во ова истражување се обидуваме да најдеме одговор на прашањето дали едноставно промената од феморален кон радијален артериски пристап при интервенцијата за акутен миокарден инфаркт може да постигне повеќе [1-5].

Дали примарната примена на трансрадијалниот пристап наместо феморалниот, при интервенцијата може да се пренесе во спасување на повеќе животи [6]?

Во воведот на истражувањето е даден осврт врз дефиницијата за СТЕМИ (миокардниот инфаркт со елевација на СТ сегментот од електрокардиограмот) од етиолошки, електрокардиографски, биохемиски, хемодинамски, клинички аспект. Даден е осврт на историјата на лекување на СТЕМИ и врз историјата на перкутаните коронарни интервенции (ПКИ).



Слика 1. ЕКГ со СТ елевација при миокарден инфаркт СТЕМИ

Во овој вовед даден е осврт на видовите крвање, импактот на крвечката компликација врз преживувањето по СТЕМИ, врз дефинициите и особеностите на артерискиот пристап и претставени се мотивите и целите на ова истражување.

Срцевиот удар е резултат на блокиран проток на крвта низ артериите на срцевиот мускул. Ова блокирање на проток настанато акутно, наеднаш го исфрла од функција регионот на срцевиот мускул-миокардот кој е витално значаен орган. Миокардот кој не добива крв постепено развива лезија и некроза и престанува да работи, со што го доведува во прашање опстанокот на целиот човеков организам [3-5]. Акутната миокардна некроза се должи на акутен прекин на протокот на крв низ епикардните коронарни артерии одговорни за перфузија на одредената регија на миокардот. Акутниот недостиг на крв резултира со акутна исхемија во таа регија, лезија и некроза на зафатениот миокард која со текот на времето мерено во секунди и минути значително прогредира. Миокардот кој не добива крв постепено развива лезија, оштетување на миокардните клетки. Тие престануваат да работат, се оштетуваат мускулните влакна, нивните миофибрили, се ослободуваат ензимите и протеините кои ќе ги детектираме како лабораториски биомаркери на миокардното оштетување. Клинички гледано, пумпата која обезбедува проток на крвта во сите ткива послабо пумпа затоа што е оштетена, животот на пациентот е во опасност [7-10].

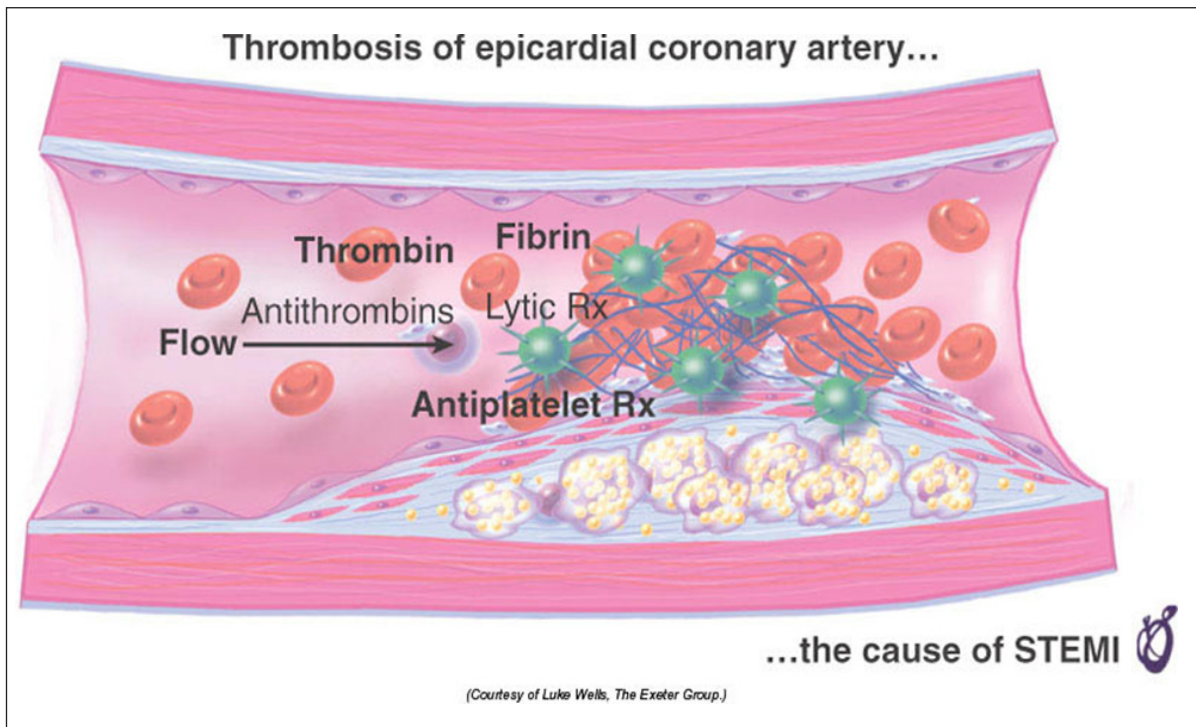
Миокардниот инфаркт е убиец број еден во сите светски здравствени статистики. Од потполно стабилна состојба, наеднаш инфарктот може да го прекине животот. Блокирана артерија, силна градна болка, инфаркт, престанок на работата на срцето и смрт, се случуваат за многу кратко време. Ова може да се случи наеднаш дури и кај млади луѓе што можеби првпат имаат болка и срцеви потешкотии [6,8,9]. Интервенцијата во акутната фаза има најголем ефект, таа е етаблирана метода на избор во препораките на Европската како и на Македонската кардиолошка асоцијација. ПКИ при СТЕМИ е најдобриот можен третман со најголема моќ за намалување на морталитетот од миокардниот инфаркт [10,11].

По дефиниција акутниот миокарден инфаркт е заболување кое се карактеризира со симптоми и биохемиски и електрокардиографски знаци за акутно настаната миокардна некроза [10,12]. Релевантните популациони статистики го поставуваат акутниот инфаркт со СТ елевација на електрокардиограмот на прво место како најчеста причина за смрт и за инвалидитет. Инциденцијата на миокардниот инфаркт во една популација може да послужи како индикатор за преваленцијата на коронарната артериска болест во таа популација. Податоците говорат дека во повеќето европски земји се изведуваат од 300 до 600 интервенции кај СТЕМИ пациенти годишно на еден милион жители. Овој податок ја отсликува магнитудата на можното оптоварување врз здравството од страна на ова смртоносно заболување. Минутите при СТЕМИ многу често прават разлика помеѓу

живот и смрт. Нефункционарањето на миокардот во инфарктната регија создава услови за акутна срцева слабост, кардиоген шок, сериозно нарушување во ритмот на срцевата работа до вентрикуларна фибрилација и комплетна асистолија [3,4,10,11].

Времето е еден од клучните фактори во лекувањето и прогнозата на пациентите со СТЕМИ, времето на исхемија од првите градни болки до реперфузијата со интервенцијата, го мериме во минути. Минутите на блокирана артерија значат количество на оштетен миокард. Пократко време до успешна интервенција значи повеќе зачуван миокард [3,4]. Затоа мошне сериозно и прецизно ги земаме податоците за временските интервали. Интервалите како првите силни градни болки, првиот контакт со лекар, првото ЕКГ, и времето пред пациентот да добие било каков лек го одредуваат исходот и се нотираат детално. Временските интервали се маркери за информираноста и свесноста на граѓанството за значењето на миокардниот инфаркт, за значењето на навремено барање лекарска помош како и за можностите за ефективно лекување. Времето на реакција на пациентот целиме да го намалиме [9]. Преземаме акции да ја подигнеме свеста и информираноста, да влијаеме со совети и препораки за да го намалиме каснењето од страна на самиот инфарктно болен пациент. Потоа го мериме интервалот од првиот медицински контакт до приемот во болница и од приемот до првото отворање и реперфузија на блокираната инфарктна артерија. Затоа што знаеме дека изминатото време на исхемија мошне прецизно ќе ни укаже колкави се шансите за добар исход. Времето на реакција на медицинскиот систем го мериме со цел да ја процениме и подобриме организацијата, протоколите, средствата и можностите за да го оптимизираме времето на соодветна реакција од страна на системот како и интервентниот тим на Клиниката [11]. Повеќе значајни студии докажаа дека минутите значат миокард и дека побрзата ефективна реперфузија спасува повеќе животи. Точно онака како што старите мајстори на кардиологијата одамна констатираа дека времето е мускул. Затоа времето на реакција за реперфузија е маркер за квалитетот на лекувањето за секоја кардиолошка болница и за здравствениот систем во целина [10].

Етиолошки гледано прекинот на крвотокот при СТЕМИ настанува заради атероматозни плаки кои наеднаш се дестабилизираат и нагло ја блокираат коронарната артерија. Степенот на блокирање поради атероматозни плаки на коронарката, пред инфарктот, може да биде со различен степен на стеноза.

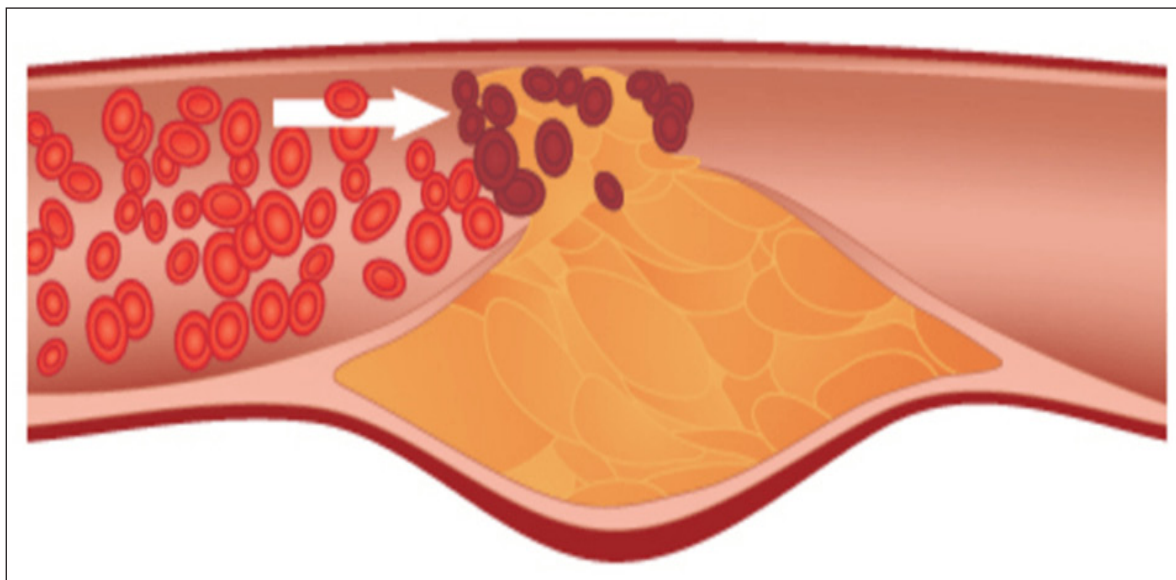


**Слика 2. Тромб на местото на плаката од сидот на артеријата
е причина за СТЕМИ (Braunwald's Heart Disease 8 ch 51)**

Нестабилните активно инфламирани вулнерабилни плаки наеднаш руптурираат и ја блокираат артеријата. Овие вулнерабилни масни наслаги со повод за руптурирање на сидот од плаката, го изложуваат тромбогениот липиден и клеточен материјал од сидот во крвотечението и локално ги активираат факторите за коагулација што наеднаш го блокираат протокот. Тука се случува згрутчување на крвта на местото на руптурата и формирање на тромб. Тромбот вака настанат на местото на плаката од сидот на артеријата е причина за СТЕМИ. Вулнерабилната плака со инфламирано липидно јадро со тенка ендотелна капсула над него склона кон руптурирање и излевање на тромбогената содржина е етиолошкиот супстрат на создавањето на акутниот миокарден инфаркт. Атероматозната плака од своја страна, е создадена поради нарушена ендотелна функција, инфламација и пролонгирана ендотелна дисфункција [3,6,10].

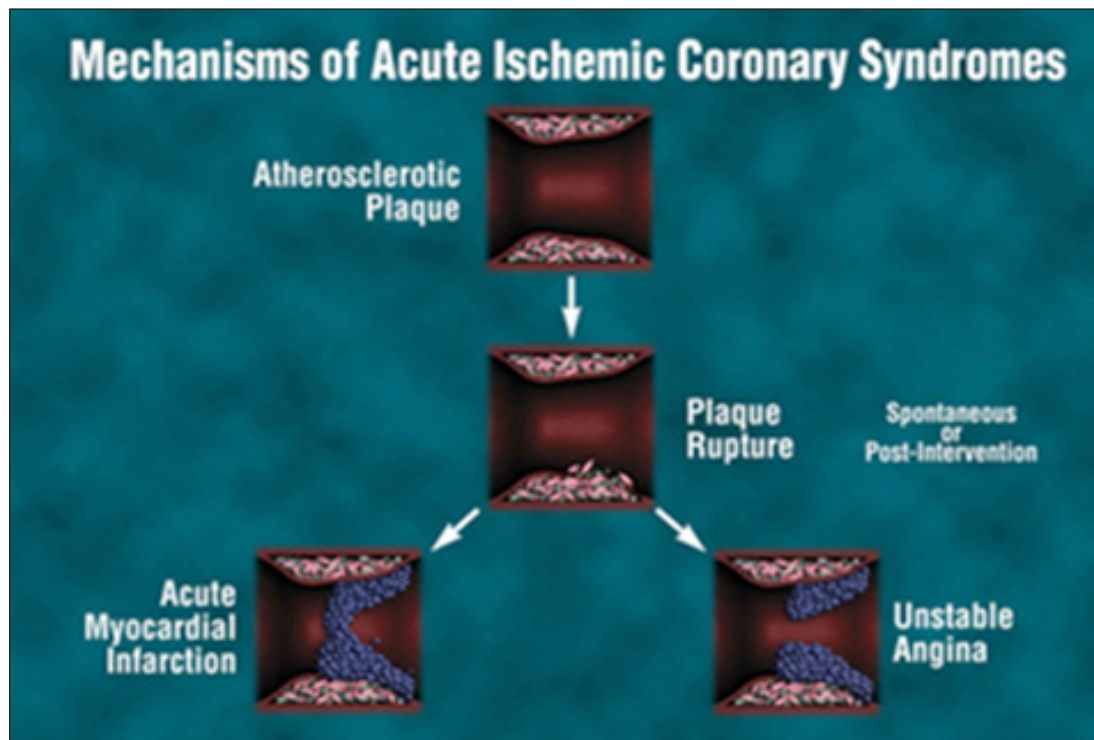
Степенот на натрупувањето и сериозноста на атероматозата е условена од повеќе фактори. Потребно е да се истакне дека значајните атероматозни стеснувања и нивната инфламација која ги доведува до нестабилна односно вулнерабилна фаза се долготрајни процеси кои одат тивко, нивната бурна експресија е инфарктот. Атероматозата како болест на стареење и натрупување на липиди во форма на плаки во сидот на артериите започнува со нашето раѓање. За среќа тие ретко учествуваат во непосредната акутно настаната инфарктна етиологија и се дестабилизираат со еруптивното излевање на содржината на плаката и консекутивната интралуминална тромбогеност во коронарните

артерии. Но тие значајни процеси на генезата на артериосклерозата се предмет на други излагања и истражувања. Овде предмет е акутната последица на излеана вулнерабилна плака на сидот на коронарната артерија, односно нагло нарушениот, нагло блокираниот крвоток [2,4,8] .



Слика 3. Блокирана коронарна артерија поради свеж тромб

Интервенцијата при СТЕМИ има за цел да ја деблокира инфарктната артерија и да воспостави стабилен проток низ неа совладувајќи ја стенозата, тромбот и силното тромбогено миље на ендотелот на инфарктната лезија. Целта е да се овозможи враќање на исхемичниот миокард во функција со реперфузија на инфарктната артерија, да се прекине ширењето на зоната на некроза односно инфаркција на миокардот. Механичката реперфузија во првите часови, со истовремената примена на антикоагулациони и антиагрегациони медикаменти го овозможува стабилен доток на крв и повторното функционирање на оној дел од миокардот кој сеуште не некротизирал. Овој миокард настрадал од акутна исхемија која е реверзибилна се додека е на ниво на лезија пред да настапи некроза. Поради тоа, времето е исклучително значаен фактор, времето за кое може да се воспостави повторно проток на крвта, времето за реперфузија, низ инфарктната артерија е ограничено [3,4]. Во актуелните заеднички препораки на Европската и Американската кардиолошка асоцијација, миокардниот инфаркт е дефиниран од повеќе аспекти. Со своите патолошки карактеристики како смрт на миокардните клетки заради пролонгирана исхемија [10]. Според своите клинички карактеристики дефиницијата се класифицира во дури пет групи од кои најчеста и онаа за која зборуваме овде е тип еден или спонтан миокарден инфаркт кој настанува заради руптура на атеросклеротска плака при што е прекината перфузијата дистално.



Слика 4. Механизмот на напрасната блокада на коронарниот проток

Според електрокардиограмот новонастаната СТ елевација од најмалку 1 милиметар во два и повеќе одводи која еволуира во тек на времето се смета за значајна и го дефинира миокардниот инфаркт. Порастот и динамиката на специфичните биомаркери креатинин-киназа сврзана со миокардот (СКМВ) како и на високо специфичните биомаркери – тропонини (Tropoin cTn, iTn, tTn) е дел од оваа биохемиска дефиниција на миокардниот инфаркт. Според клиничките карактеристики почетокот на временската рамка од 12 часа за реперфузионен третман на СТЕМИ е почетокот на силна градна болка која не прекинува ниту по повеќе од 20 минути, и коинцидира со свежа СТ елевација на електрокардиограмот [3,4,8,10].

Етиолошкиот супстрат за акутната појава на миокардна некроза е напрасно прекинување на протокот на крв поради локална интраваскуларна тромбоза во коронарната артерија што резултира клинички во синдром на градна болка, електрокардиографска СТ елевација следени со динамика на лабораториските биомаркери, сегментна хипо до акинезија на миокардот и нагло ослабување на пумпната моќност на срцето. Животозагрозувачките настани кои следат се акутна срцева слабост, сериозни нарушувања во ритмот, фибрилации, срцево затајување и смрт. Овде се обидувам во една реченица сублимирано и поедноставено да ги набројам најчестите комплексни компликации на инфарктот кои со навремена интервенција ги купираме. Повторното овозможување на проток односно реперфузијата во акутната фаза, во нај куса временска рамка, овозможува да се минимизира некрозата и да се сочува мускулот на срцето, да

се возобнови пумпната моќ, да се превенираат нарушувањата на ритмот и да се спречи срцевото затајување и смртта.

Досегашните искуства покажуваат дека при СТЕМИ, покрај смртноста, исклучително се чести и значајни доцните компликации и морбидитетот од срцева слабост особено кај пациентите без адекватна реперфузиона терапија во акутната фаза. Смртноста поради СТЕМИ во првите 30 дена изнесува 30 до 50 проценти, додека во првата година и до 70%. Реперфузијата и тоа навремената реперфузија во првите 12 часа од појавата на симптомите коренито ги менува овие проценти. Во неселектирана популација, анализата на податоците од Регистрите говорат за смртност во првиот месец до 12 % додека во првата година достигнува до 18%. Во рандомизирани селектирани студии смртноста по СТЕМИ интервенција во првите 30 дена изнесува 5%, по една годна 8% што е значајно пониска смртност во однос на регистарските студии [4,8,11,12]. Субјективноста поради ексклузијата на мнозинството на СТЕМИ пациенти, при селекцијата за влез во студијата, создава можност за необјективност (bias). Во еден центар при СТЕМИ студија може да се случи да бидат ексклудирани пред рандомизацијата мнозинството на пациенти третирани поради СТЕМИ. Во тој случај, резултатите нема да ја отсликаат целосно успешноста на Центарот туку ќе говорат само за успешноста кај малцинството селектирани пациенти. Инклузијата на пациентите консекутивно во Регистар, дозволува реално анализирање на успешноста на лекувањето во Центарот и комплетно согледување на морталитетот од СТЕМИ интервенциите. Истражувачката ситуација без одбирање на тежок или лесен пациент во поедини групи кои се истражуваат често се сретнува во литературата како “сите што дошле” или “all comers” односно “real life” или “реален живот” ситуација која ги опфаќа всушност пациентите што во праксата реално ги лекуваме дури и кога се сериозно тешки и има мали шанси за успех [5,8,11]. Тоа го правиме секојдневно затоа што тоа е етички и морално во согласност со основната медицинска етика. Затоа оваа студија со иследување на резултатите од Регистарот на Клиниката од консекутивно лекуваните пациенти има за цел да ја прикаже реалната слика и на реална основа да ги спореди двете групи и успешноста на Лабораторијата во третманот на СТЕМИ [11].

“Времето е мускул” е познатата мисла на ценетиот професор Браунвалд (Eugen Braunwald) од пред педесетина години, на зачетокот на револуцијата, на концептот за реперфузија во третманот на акутниот миокарден инфаркт со СТ елевација [3,4]. Од фармаколошка, со тек на време, реперфузијата еволуирала во механичка-стентирање, со силна фармако поддршка и постојано сме сведоци за обиди за развој и еволуција и подобрување на резултатите. Во оваа дисертација одново се поставува прашањето дали е можно со едноставна промена на пристапниот пат за интервенцијата да се подобри исходот и да се испита, дали со таа промена се допринесува во развој и еволуција на третманот на СТЕМИ [7].

Концептот на медикаментозната реперфузија со фибринолиза на формираните тромби врз инфарктната атероматозна плака се покажа како спасувачки за многумина. Од почетокот пред педесетина години до денес, следеше постепен развој и постепено усвојување на фармаколошката реперфузија. Во овој период беше согледано дека е важно кое е фармаколошкото оружје, и кога, реперфузијата е правовремена. Паралелно се развиваше и палетата на фибринолитици со силна моќ. Потоа следеше прифаќањето на механичката реперфузија, односно деблокирањето на инфарктната блокирана артерија со балони и катетери, наместо со фибринолиза, како развој и напредок. Механичката перкутана коронарна интервенција ја прошири златната временска рамка од 6 на 12 часа на ефективна реперфузија што резултира со значително помала стапка на смртност во лекувањето на СТЕМИ во однос на фибринолизата [6].

Историски гледано со фибринолиза, по првите најави пред повеќе од педесетина години, се успеа да се влезе во рутинска примена дури пред триесетина години, поради инертноста на претходниот начин на третман без реперфузија, без да се даде шанса да се врати дел од зафатениот миокард во функција. Третманот без реперфузија е комплетно променет и сосема спротивен на она што е денес прифатливо и содржано во нашите препораки за лекување. Третманот на СТЕМИ пред фибринолизата опфаќаше стриктно мирување и лежење во кревет повеќе недели се до формирање на сврзно-ткивна лузна на местото на некротизираниот срцев мускул со цел да се стабилизира и избегне нарушувањето на ритмот. Практично сега знаеме дека така се губи драгоценото време и срцев мускул [4,6,10].

Реперфузиониот третман од друга страна има за цел да ја намали некрозата и со тоа да ја намали лузната, на тој начин да опстане што е можно повеќе функционален миокард. Од тука е поврзаноста на времето до реперфузија со количината на миокардот кој може да се спаси од некроза, при тоа и да се спаси животот на пациентот со миокарден инфаркт. Реперфузиониот третман опфаќа и рано активирање, спротивно од претходното мирување, враќање во функција на пациентот доколку е постигната реперфузија и доколку е спречено формирањето на срцева слабост и други компликации. Фибринолизата како реперфузионен третман донесе значаен напредок во споредба со ерата на третман на инфарктот без реперфузија [10].

Оваа прогресивна идеја за фармаколошка лиза-топење на тромбот кој го блокира протокот низ инфарктната артерија требаше да се испитува и пропагира повеќе од дваесет години за да биде прифатена во рутинска примена и да влезе во препораките за третман на СТЕМИ од кардиолошките здруженија. Развојот на секое моќно ново медикаментно оружје значеше повеќе спасени животи на пациентите со акутен СТЕМИ во ерата на реперфузионото лекување и ја движеше кардиолошката наука и практика во се позабрзан развој. Токму оние најтешки и најзагрозени пациенти во акутната фаза на миокарден инфаркт имаа витално важен бенефит од овој развој [2-6].

Примената на фибринолизата покажа дека е потребна помоќна реперфузиона метода и покрај моќните лекови и нивниот развој. Таа нова метода е механичката реперфузија во акутната фаза на миокардниот инфаркт [4,5]. Механичката реперфузија со директна коронарна интервенција овозможува уште по брзо и по сигурно отворање на блокираниот проток на крвта и со тоа помала некроза и лузна што корелира со повеќе спасени животи. Слично на фармаколошката и механичката реперфузија со перкутаните коронарни интервенции беше започната многу одамна, во осумдесеттите години, и мораше да почека до 1999 година да се прифати, да влезе во рутинска примена, дури дваесетина години по првите обиди во 1983 година на Хартцлер (Hartzler) [2,5,10].

Така покрај фармаколошката реперфузија, неретко и заедно со неа, во почетокот на 90-тите, започна ерата на механичката реперфузија при акутен СТЕМИ, ерата во која сега живееме, ерата на перкутаните коронарни интервенции [5,10]. Механичкото проширување на блокираното место со балон за дилатација наречено перкутана балон ангиопластика беше етаблирана како силен напредок во третманот на пациентите во акутната фаза на инфарктот [1,2,5,6]. Во почетокот тоа беше балон дилатацијата односно ангиопластиката без трајна имплантација на протеза-стент. Следеше стентирањето со необложени метални стентови, потоа обложените со полимер и лек за сега да се развиваат стентови со способност за исчезнување и растворање по одреден временски интервал. Последните години сме сведоци на технологија со која се усовршува биоразградливоста на стентовите кои само привремено механички ќе го поддржат отворањето на инфарктниот крвен сад и по неколку месеци да исчезнат. Тоа покажа дека не е само времето мускул, туку и дека во еднакво зададено време може и повеќе и подобро да се постигне со перкутана коронарна интервенција доколку се имплантира стент кој трајно ќе ја отвори блокираната артерија [5,8].

Кардиологијата како и другите гранки во медицинската наука постојано ги испитува и преиспитува веќе етаблираните ставови и постулати. Науката воопшто се одликува со таа движечката сила да преиспитува и да проверува постојано и таа сила води кон напредок и нови откритија со цел подобрување на исходот од лекувањето. Ретко која дисциплина имала толку интензивен развој како што имала интервентната кардиологија во последните четири децении [10].

Развојот е значителен во поглед на лековите со кои се спречува формирање на тромб. Се развија моќни инхибитори на агрегацијата на тромбоцити за ургентна примена во тек на интервенцијата. Имено фармаколошкиот развој опфаќа неколку генерации на хепарини и неговите фракции, генерации на фибринолитични медикаменти, повеќе анти-агрегациони медикаменти и анти тела против тромбоцитна агрегација и нови протоколи и дози за нивни комбинации на двојна, тројна анти-тромботична терапија истовремена со антикоагуланс и тромболитик [13,14]. Моќните лекови имаат за цел

да го спречат тромбозирањето на крвта во коронарните артерии, да допринесат за инфарктната реперфузија, односно да го намалат исхемичниот ризик. Медикаментите паралелно го зголемуваат крвавечкиот ризик, ја зголемуваат шансата од крвавечки компликации локално на местото на артерискиот пристап за интервенција и ризикот за системски крвавечки компликации [6,13-16].

Во поглед на материјалите за механичка реперфузија, почнувајќи од едноставната балон дилатација, проширување на блокираната артерија се развија балони кои носат на себе имплантибилни протези од метални легури наречени стентови. Тие имаат за цел да го задржат отворен луменот на коронарната артерија. Истовремено со фармаколошкиот развој, сведоци сме на интензивен развој на материјалите за механичка интервенција и тоа жиците водичи за поминување низ блокираната артерија, тромбо-аспирационите катетри, балоните за дилатација и стентовите. Самите балони нивната градба и квалитет беа развиени во повеќе генерации [17,18].

Стентовите беа нов модалитет на механичката реперфузија со цел за подобрување на исходот од интервенцијата со различни типови на обложување на стентовите со лекови кои носат подобри и подобри резултати. Во деведесеттите челичните легури се усовршија и станаа поцврсти и потенки и истовремено полесни за имплантирање. Потоа во 2000-та година металот стана обложен со полимер и доза на медикаменти со цел намалување на рестенозата на интервенираниот сегмент. Развојот се состоеше и во цитостатиците од био-лимус лозата кои се покажаа како делотворни во елиминирањето рестенозите на стентираниот сегмент на артеријата. Овие стентови ги нарекувавме драгелутинг стентови или стентови кои испуштаат лек. Веќе имаме повеќе генерации на овие обложени стентови и секоја генерација означува нов чекор во развојот на интервентната кардиологија. Се со цел да се намали шансата за повторна стеноза-рестеноза на третиралиот сегмент и за рана и доцна ин-стент тромбоза со последователен акутен коронарен синдром или ре-инфаркт. Вградувањето на обложени стентови од своја страна ја зголеми шансата за тромбогеност во луменот на стентот и повторување на инфарктот па затоа се користат се посилни анти-тромбоцитни лекови и двојни и тројни анти-агрегациони лекови [10-13].

Овие технички стапки на развој се чини мораа да бидат следени и со развој на технологијата на самата интервенција и затоа се појави идејата дека со пристап преку помалата артерија ќе се намали шансата за рани и доцни компликации и крвавења поврзани со пристапот [7].

Сумарно, третманот на пациентот со СТЕМИ опфаќа употреба на моќни лекови, за да се намали исхемичниот ризик, но тие го зголемуваат крвавечкиот ризик. Тие предизвикуваат компликација од тип на системско и локално крвање на местото на пунктирање на артеријата низ која се пристапува за интервенција. Неколку големи

регистарски студии, како британскиот и американскиот национален регистар ја истакнаа силната врска помеѓу хеморагичните компликации од местото на артериски пристап со лошиот исход. Токму хеморагиите влијаат на зголемување и на исхемичните компликации со што се докажува причинско последичната врска помеѓу крвавењето и морталитетот [8,10-13].

Крвавењето по интервенцијата се предлага како фактор за евалуација на успешноста со иста важност како и успешната и навремена реперфузија кај СТЕМИ пациентите по однос на преживувањето. Во исто време, крвавењето не значи едноставно само одредено количество на загубена крв, иако при поголема крвозагуба проблемот станува се поголем [7,12,14]. Дополнително, крвавењето ги активира внатрешните механизми за хемостаза со што се зголемува тромбогеноста на крвните елементи во циркулацијата. Како клинички проблем се наметнува неопходноста од прекин на стандардната антикоагулациона и антиагрегациона терапија доколку нашиот СТЕМИ пациент крвави. Исто така се јавува потребата од надоместување на крвозагубата со тромбоцитни и еритроцитни деривати [16,17].

Не треба да се занемари дека пациентот само што добил стент кој е тромбоген и е поставен директно над оштетен дел за сидот од крвниот сад полн со тромби и тромбоген матрикс од руптурираната плака. Не треба да се заборави дека постои значаен исхемичен ризик, како примарна цел интервенцијата. Отсликаното тромбогено микро-миље во отсуство на антиагрегација и антикоагулација носи сериозно зголемен ризик од повторна исхемија, повторување на инфарктот, и сите придружни компликации [12,14].

Во повеќе студии британските и американските истражувачи ја докажаа поврзаноста на примена на трансфузии на крв и крвни продукти со несакан исход односно со појавата на повторен инфаркт, или пак, на смртен исход [12,15,16]. Затоа е неопходна превенцијата со примена на строги протоколи и прецизно дозирање на моќните фармаколошки средства, соодветно на ризикот од крвавење кај лекуваните пациенти. Во секојдневната пракса често се користи гастро протективна терапија и се прават напори за редуцирање на останатите ризик фактори како што се покачениот крвниот притисок и дијабетот. Како најчеста компликација е мајорното крвавење од артерискиот пристап. Фактори на ризик за крвавење се големината на феморална артерија, нејзината достапност за контролирана хемостаза на препоната кај обезните и ризикот од маскираните ретропериотонеални крвавења [17].

Предлогот да се користи алтернативен пристап низ достапна компресибилна мала радијална артерија, со цел намалување на овој тип на крвавења наидува на се поголема поддршка меѓу интервентните кардиолози [16-18]. Во таа смисла си земавме за задача да испитаме дали, една едноставна промена на артерискиот пристап, придонесува кон подобрување на квалитетот, дали има импакт, дали го подобрува резултатот, и во кој степен, од коронарната интервенција при СТЕМИ.

Направен е обид со користење на едноставен параметар (NNT number needed to treat) број на третирани пациенти, да се добие нивото на бенефит од преминот од транс-феморалната (ТФА) кон транс-радијалната стратегија (ТРА) [19-22]. Неколку рандомизирани студии во изминатите години ја истакнаа корисноста од ТРА пристапот наспроти ТФА пристапот при интервенции кај пациентите со акутен коронарен синдром (АКС) и пациентите со СТЕМИ [23-25]. Тие укажаа дека пристапот за интервенцијата може да направи разлика во исходот. Поради овие студии радијалниот пристап, е препорачан и во последните препораки на Европската кардиолошка асоцијација за лекување на СТЕМИ [10,23].

Повеќе децении знаеме дека при СТЕМИ, покрај смртноста исклучително се чести компликациите и морбидитетот од срцева слабост особено кај пациентите без адекватна реперфузиона терапија во акутната фаза. Смртноста во првите 30 дена изнесува 30 до 50 проценти, додека во првата година и до 70 проценти. Реперфузијата, и тоа навремената реперфузија во првите 12 часа од појавата на симптомите, коренито ги менува овие проценти. Во неселектирана популација податоците од регистрите говорат за смртност од 3% до 13% додека во првата година достигнува до максимални 18%. Во селектираните студии смртноста се движи од 1.7% до 5.3% во првиот месец. Ова го споменувам со цел да ја илустрирам разликата помеѓу селектираните рандомизирани студии и неселектираните добиени од националните регистри. Повеќе истражувачи сериозно се занимавале со дилемата дали резултатите од селектираните студии достижни во реални, секојдневни услови [25].

Бидејќи, како релативно крупен, длабок и терминален крвен сад, пункцијата на феморалната артерија претставува можно место за сериозни хеморагични васкуларни компликации. Наспроти неа, радијалната артерија е значително помала и лесно достапна за пункција, достапна за контрола и за постигнување на адекватна хемостаза со едноставна компресија на подлактицата. Радијалната артерија не е терминална, има уште две алтернативи и нема потреба од неподвижно лежење за време на хемостазата и овозможува пократка хоспитализација [19,26,27].

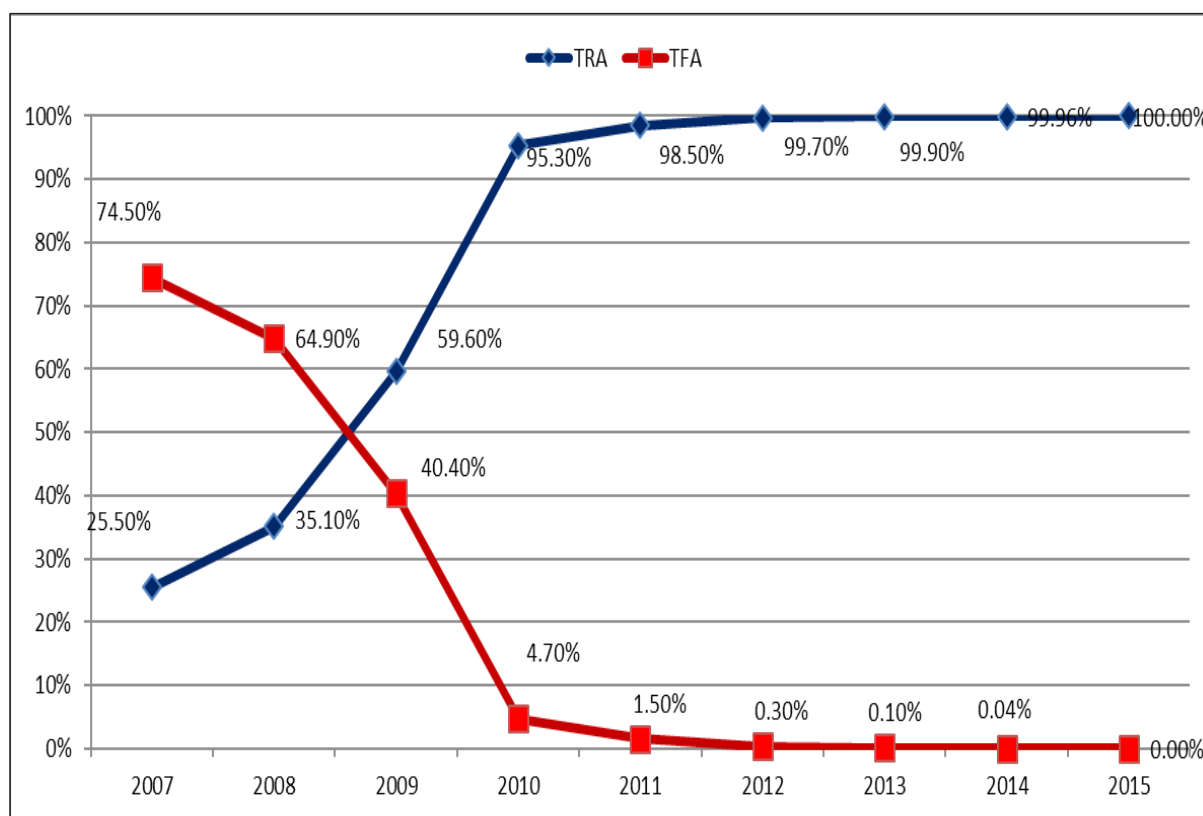
Радијалната наспроти феморалната артерија нуди минимизирање на можноста за компликации кои потекнуваат локално од местото на пункцијата [22]. Исто така со користење на радијалната артерија се избегнува попатно повреда на аортата и крвавења на ниво на ретроперитонеумот. Она што најмногу го чувствуваат поголемиот број пациенти е можноста за движење односно отсуствува продолженото лежење кое е присутно при хемостаза по феморална пункција [25-28].

Транзицијата од трансфеморален кон трансрадијален пристап се предлага како чекор кој ја намалува стапката на компликации и стапката на морталитет при коронарната интервенција особено кај пациентите со СТЕМИ [7,15,17]. Рандомизираниите

контролирани студии се изведени на селектирана група на пациенти со исклучување на повозрасните, позаболените, по тешките пациенти, односно оние со висок ризик. Во овие студии нема статистички докази за намален морталитет во полза на ТРА наспроти ТФА [25].

Она што недостига во нашата средина се податоците од Регистар, добиени од неселектирани пациенти и од користење на радијалниот пристап на прво место кај сите пациенти, без хипер селекција и отстранување на тешките болни.

Во изминатите десет години, во Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје, дојде до значајна промена на артерискиот пристап при ПКИ, од ТФА кон ТРА. Радијалната артерија како примарен пристап се користи кај скоро сто проценти од интервенциите додека феморалната артерија стана алтернативен и мошне ретко користен пристап [29,30].



Графикон 1. Транзиција кон радијален пристап кај СТЕМИ интервенции во Клиниката за кардиологија во Скопје од 2007 до 2015 година

На Клиниката таа промена се одигра во тек на неколку години постапно од 20% ТРА во 2007 до 99% ТРА во 2010-тата година. Ексклузивната радијална стратегија ја прави клиниката пионер во регионот и една од ретките во светот со скоро 100% ТРА. Ова секако е направивено за да се подобри грижата за пациентите во Клиниката за кардиологија, а дали успеавме во тоа е токму целта на ова истражување [29,31,32].

Сите интервенции се бележат во Регистар на интервентна кардиологија кој е зачеток на вкупниот информатички систем со база на податоци и го опфаќа целокупното работење на Клиниката. Од 2007 година континуирано се води Регистар за интервентна кардиологија на сите третирани пациенти без исклучок, така постепено е создадена база на податоци со консекутивна, неселектирана група на пациенти со СТЕМИ.

Во Регистарот годишно се зафаќаат од 600 до 750 СТЕМИ пациенти и околу 5500 елективни пациенти. Регистарот го претставува мнозинството од СТЕМИ пациентите, бидејќи во Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје се изведуваат повеќе од 80% од сите интервентни процедури во државата [32,33]. Во периодот кога беше формиран регистарот, Универзитетската клиника за кардиологија беше единствен центар за интервентна кардиологија со капацитети за интервентно лекување на СТЕМИ. Со текот на годините таа состојба се промени и се формираа неколку центри во јавни здравствени установи низ градовите, како и неколку приватни болници со интервентна кардиологија, но сепак мнозинството СТЕМИ интервенции се случуваат на Клиниката [33].

Студиите кои се базираат на податоци од регистар од еден центар на сите неселектирани пациенти имаат силно влијание врз научната и стручната мисла покрај податоците од селектираните рандомизирани мултицентрични студии кои имаат најсилна доказна вредност. Беа објавени неколку студии на неселектирани СТЕМИ пациенти од регистри кои за разлика од контролираните рандомизирани студии, укажуваат на бенефитот од ТРА наспроти ТФА во поглед на морталитетот. Неселектираните пациенти даваат можност за анализирање на квалитетот на интервенцијата врз општата популација и информации за планирање на идни насоки на дејствување на системот во сегментот за лекување на пациенти со акутен миокарден инфаркт [33-35].

Ретки се истражувањата кои известуваат за сто процентен радијален пристап, токму тоа е актуелно и специфично на Клиниката, и се должи на повеќе објективни и субјективни фактори. Досега објавените студии од регистри од еден или од повеќе центри се однесуваат на примена на ТРА пристапот од 30 до 60% во секојдневната практика, сеуште користење на ТФА кај пациентите со тешка клиничка слика, или пак како преференција кај одреден тим на оператори [32-35]. Имено студијата од 2017 година на американскиот национален интервентен регистар (National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) покажува 23% на ТРА интервенции за СТЕМИ што е пониска стапка на ТРА во однос на Европа и Азија [36]. По анализа на 690 илјади интервенции тие известуваат дека во периодот 2009-2015 година од 2% постепено радијалниот пристап пораснал до 23% и дека за 2017 проектирале дека ќе биде околу 30 проценти. Во оваа интересна регистарска студија тие репортираат дека водечките кардиоваскуларни центри го имаат прифатено ТРА пристапот од 70 до 90% истовремено дека има повеќе помали центри

каде класичниот феморален пристап е скоро ексклузивно присутен како стратегија за пристап [36,37].

Она што го прави различен регистар е токму комплетниот, стопроцентен, премин кон ТРА и отсуството на ТФА пристап во редовна рутинска употреба. Промената кон ТРА беше прифатена од интервентниот тим на Клиниката постапно но комплетно. Прифаќањето на трансрадијалниот пристап во светски рамки се разликува од земја во земја и од континент на континент. Европа и Азија предничат во однос на остатокот од светот додека Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје, е пионер за ТРА во регионот [29,33].

Заради овие специфики и достигнувања произлезе идејата за проучување на податоците од Регистарот на Универзитетската клиника за кардиологијаво Скопје, кои се однесуваат на исходот од интервенциите кај СТЕМИ. Истражувањето на регистарот за СТЕМИ во поглед на исходот од оваа транзиција треба да ја отслика специфичноста на интервентна кардиологија на Клиниката и да го вреднува достигнувањето во поглед на комплетната радијална транзиција [32,33].

Искуството на операторите и центрите со ТРА СТЕМИ пациенти е покажано во досегашните студии како значаен фактор во подобрувањето на резултатите од интервенцијата. Повеќе студии известуваат за пониска смртност кај ТРА СТЕМИ интервенциите во центри со висок волумен, односно висока фреквенција на СТЕМИ пациенти [38,39]. Повеќе од 20 години во континуитет, тимот интервентни кардиолози на Клиниката неколкукратно ги надминува сите меѓународни критериуми за висок волумен на СТЕМИ интервенции. Заради тоа очекуваме истражувањето да покаже резултати конзистентни и компарабилни со повеќето објавени студии од најреномираните центри и регистри [29,33,39].

1.1 Цели

Истражувањето на резултатите од Регистарот при Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје на консекутивно лекуваните пациенти има за цел да ја прикаже споредбата на реална основа помеѓу двете стратегии на пристап и да ја процени успешноста на Лабораторијата за интервентна кардиологија при Клиниката во третманот на СТЕМИ.

- 1. Импактот на ТРА наспроти ТФА врз крвавечките компликации**
- 2. Влијанието на ТРА наспроти ТФА врз должината на хоспиталниот престој**
- 3. Детерминирање на факторите кои влијаат врз стапката на морталитет**
- 4. Влијанието на пристапот за интервенција врз стапката на мајорни кардиоваскуларни настани**

1. Материјал и методи

Гордост и препознатливо обележје на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје е токму интервентниот метод на лекување на акутниот миокарден инфаркт кој е на располагање 24 часа за сите пациенти. Интервенцијата заради СТЕМИ беше изведена со еднакви материјали и методи во двете испитувани групи помеѓу кои методологијата на артериски пристап беше единствената разлика. Материјалите и методите за интервенциите се во согласност со актуелните препораки на македонското и европското кардиолошко здружение. Во истражувањето се користеше материјал достапен на Клиниката без да има потреба од посебни набавки и без да се наруши текот на веќе етаблираните методи за интервенциите и за научноистражувачката работа. Процедурите и податоците поврзани со истражувањето во целост се во согласност со етаблираните стандарди на Клиниката и се под постојан мониторинг на Стручниот колегиум. Овие податоци се отворени на евалуација и ревизија од страна на здравствената администрација и од страна на фондот за здравство.

2.1 Истражувана популација

Студијата е базирана на Клиничкиот регистар за интервентна кардиологија каде се регистрираат сите пациенти кај кои е интервенирано заради СТЕМИ. Податоците ги споредивме помеѓу две групи на пациенти според артерискиот пристап кој е користен при интервенцијата, на група со трансрадијален (ТРА) и група со трансфеморален (ТФА) пристап. Во Регистарот пациентите од феморалната група се регистрирани во периодот 2007 до 2010 година, кога феморалниот пристап доминираше, додека за ТРА групата се регистрирани во периодот од 2010 до 2015 година по завршување на транзицијата на пристапот кон радијален како примарен избор за сите пациенти.

2.2 Регистар во Лабораторијата за интервентна кардиологија

Регистарот за интервентна кардиологија на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје континуирано ги бележи пациентите од 2007 година. Во него се регистрирани сите пациенти и процедури без исклучок кои се извршуваат

во Лабораторијата при Клиниката. Групата на пациенти со СТЕМИ интервенции е од самиот почеток во фокусот, поради што и дизајнот на базата на податоци содржи низа специфични податоци токму за овие интервенции. Учествовав во дизајнирањето и создавањето на софтверот на регистарот. Податоците почнуваат да се внесуваат согласно воспоставениот тек на редовната работа во салите за коронарографија. За секоја интервенција при изготвување на наодот се внесуваат базичните податоци, ризик факторите, клиничката презентација, дијагнозите, потоа коронарографскиот наод, спецификите на инфарктната артерија, користениот материјал и метод за интервенција и крајниот резултат. Во тие рамки се внесуваат податоците од периодичното клиничкото следење и клинички релевантните настани. Варијаблите за значајните ризик фактори и со релевантни коморбидитети се типизирани и се внесуваат со чек-бокс формулар или со одбирање од листа на избор, соодветно, со цел да се овозможи нивно статистичко обработување. Ваквиот метод на типизиран внес е во склад со текот на работниот процес во Одделот за интервентна кардиологија. Така што истовремено со внесување и создавање на медицински извештај за наодот од интервенцијата се внесуваат и пациентите во регистарот. Со внесување на строго дефинираниот коронарографски наод се зголемува објективноста и се овозможи статистичка обработка на податоците. Внесувањето на користениот материјал истовремено овозможува статистички да се обработи и да се планира. Особен фокус во засебен простор има артерискиот пристап како и компликациите, типизирани и дефинирани според интернационално прифатената дефиниција за компликации поврзани со пристапот и со дефинициите за перипроцедурални крвавења [29,32].

Регистарот е создаден во согласност со дефинициите за интервентни процедури содржани во американскиот кардиоваскуларен национален регистар (USA National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) [36].

Постоеше тенденција при дизајнирањето да се преземат и искористат, што е можно повеќе еднакви дефиниции за варијаблите и еднакви варијабли од овој регистар во регистарот на Клиниката, со цел да постигнеме компатибилност и можност за интернационална верификација и компарација на добиените податоци. Регистарот на американскиот кардиолошки колеџ е создаден за да можат да се споредуваат податоците, методите и резултатите помеѓу различни болници, да се анализираат националните податоци и да се креираат политики на кардиолошката асоцијација со цел да се подобри квалитетот на интервентниот кардиолошки третман на СТЕМИ.

Додаток Поправки Операции - захвати .

Затворен

Бриши

*Опер.тип

Коро

Зреч.мин

3

*Сала

SI O.P. Опер. Сала 1

Ко (м)

88

*Лекар супервизор

Кедев Сашко

*Почетно време

22 : 0

*Интерв.лекар 1

Калпак Оливер

Време завршена

22 : 12

Интерв.лекар 2

...

Доминантност

Десно

*Сестра стер.

...

Заболени артерии

2

Радиотек.

...

Syntax Score

18

Арх.број (Нумерик)

12498

30.01.2018

Студија

0

Техника (кг)-Висина (см)-BMI

95

176

30

Артериски пристап

Забелешка

Кол. прет. лунк

0

Кол. обиди

1

RA

Без податок

Патологија

Без податок

Артериски пристап

TRA

L / R

Д (Десно)

UA

Без податок

Без податок

Причина за промена

Без податок

Смер на промена

Без податок

BA

Без податок

Без податок

Двоен пристап

Без податок

Компликација

Без податок

AA

Без податок

Без податок

Без податок

Без податок

Спазам

Без податок

SA

Без податок

Без податок

Пулсаци

Добри

Големина на Sheath

6F

Хематом

Без податок

Calcification

Без податок

Без податок

Без податок

Angio-complc.

Без податок

Без податок

Без податок

Резултат

Аортографија

Срецева катетеризација

Лево

Десно

СТЕМИ

Тромбоаспирација

GP2B3A

Хемостаза

TR Band

Забелешка

Препорака

Без податок

tbl. Aspirin a 100mg 1x1; Tbl. Synretra a 75mg 1x1; Tbl. Torve.

Листа на... Операции - захвати .

Шифра

Арх.број

Затворен

Датум

Лек.Име

Почетно време

Креирал

Поправил

PCI	12498		28.01.2018	Калпак Оливер	22:00	КАЛПАК ОЛИВЕР	КАЛПАК ОЛИВЕР
-----	-------	--	------------	---------------	-------	---------------	---------------

Додај нов

Листа на... Артерија .

Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	In Stent	Бриши	#
mLAD	90	->	->										74906
mCIRC	100	-> 0	0 -> 0										74907
Избор	->	->											
Избор	->	->											
Избор	->	->											

Потврди

Листа на... Графт .

Артерија	Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	In Stent	Бриши	#
Избор	Избор													
Избор	Избор													
Избор	Избор													
Избор	Избор													

Потврди

Листа на... Вградени стентови, балони

Артерија	Кат.Тоим	Архифра и назив	Дим.пр.	Дим.до.	Атмосф.	Секунди
mCIRC	Стент PCI Ultimaster		3,50	18	15	23

Листа на... Дијагнози .

#	МКБ	Приемна/Исписка	Дијагноза	Бриши
71993	I21.1	Приемна дијагноза	АКУТЕН ТРАНСМУРАЛЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ	
71994	I25.9	Исписка дијагноза	Stenting Насочување и одржување на назначена	

Слика 5. Апликацијата за внес на податоците поврзани со интервенцијата со детали за базичните карактеристики и артерискиот пристап

Регистарот во Универзитетската клиника во Скопје е создаден со истите идеи и намери и со меѓународно усогласени дефиниции за варијаблите за да може да се споредуваат податоците. Варијаблите се дефинирани во неколку групи, и информатички гледано базата на податоци е во согласност со информатичката теорија за нормализирани бази на податоци, при што групите на податоци и се впишани во соодветни табели и понатаму меѓусебно логично поврзани во целина која е статистички и информатички погодна за обработка.

Варијаблите од демографските карактеристики на пациентите се внесуваат при хоспитализирање на болниот на Клиниката. Усогласени се со сите останати бази на податоци во Република Македонија кои содржат базични демографски податоци. Понатаму, варијаблите за дијагнозите и шифрите на дијагнозите се формулирани според меѓународната класификација на болестите од последната ревизија број десет.

Тие се меѓународно компарабилни и се вклучени интегрално во останатите делови на здравствениот систем. Поради оваа усогласеност беше овозможено во иследувањето и потврдата за смрт на иследуван пациент да се користат овие особености на складност и да се проверуваат државните бази за матична евиденција.

Понатаму за следење на клиничката состојба, токму складноста со актуелниот информатички систем на клиниката со податоците од сите амбулантски прегледи и клинички испитувања, како и сите хоспитализации, тоа ни овозможи објективно следење на пациентите. Основа на клиничкото следење беше директно интервју со пациентите во зададените временски интервали и пополнување на прашалникот. Со цел статистичка анализа, податоците беа конвертирани од широкиот формат на базата на податоци, во фокусирана и специфично дизајнирана информатичка табела во која се внесуваше клиничкото следење и другите точки од прашалникот. Прашалникот не е интегриран директно во централниот систем на клиниката, туку е специфично дизајниран за ова истражување. (Прашалникот е вклучен во прилог)

Кодифицирањето на дијагнозите е во согласност со системот за сметководствена евиденција, епидемиолошката и матичната служби во државата. Тоа ни овозможи да ги проверуваме во тек на следењето клинички важните настани кај одредени пациенти.

Хемостаза

TR Band

Забелешка

Препорака

Без податок

tbl. Aspirin a 100mg 1x1; Tbl. Synetra a 75mg 1x1; Tbl. Torve

Потврди

Листа на.. Дијагнози .

#	МКБ	Приемна/Исписна	Дијагноза	Бриши
71993	I21.1	Приемна дијагноза	АКУТЕН ТРАНСМУРАЛЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ	☐
71994	Z45.9	Исписна дијагноза	Stenting Наредување и одржување на наозначена	☐
		Избор		☐
		Избор		☐
		Избор		☐
		Избор		☐

Потврди

СТЕМИ Пациент.

Време (мин) од:

	Болка-ЕКГ	45	Болка-ЕКГ-Болница	88	Болка-ЕКГ-Болн.-Интерв	100	Б-ЕКГ-Болн.-Инт-Балон	105
СТЕМИ-Претх.ИМ	☐	Претх. Fibrinoliza	☐	Тромбо.асп.	☐	Aft.aspir.flow	☐	Aft.wire flow

Потврди

Слика 6. Полиња за типизиран предодреден внес на варијаблите за дијагноза и за временските варијабли во кумулативни минути

Во детали се разработени варијаблите кои се однесуваат на интервенцијата почнувајќи од генералните варијабли кои се однесуваат на применетите медикаменти, основните лабораториски наоди и слично. Во минути е изразено времето на изложеност на рендгенско зрачење, како и вкупното траење на процедурата. Во милилитри е изразена потрошената количина на контрастно средство. Понатаму, самата апликација побарува внес на податоци за времето важно во третманот, доколку приемна дијагноза е акутен миокарден инфаркт-СТЕМИ. Апликацијата побарува детално внесување на минутите од почетокот на болката до првиот контакт и електрокардиограм, потоа времето за транспорт до болница се до интервенцијата. Детално се бележи приемот во ургентната амбуланта и интервалот до отворање на артеријата, односно време од врата до балон (door to balloon time-d2b time) кое е значаен показател на организацијата и влијае врз преживувањето [4, 10, 40].

Додај/Поправи Операции - захвати .	
Ризик	Компликација
Претх.кардио настан ☐	Акутна тромбоза ☐
Претх.интерв. ☐	VTVF ☐
Ризик DM ☐	Urgent CABG ☐
Инсулин-зависен ☐	Системско мајорно крварење ☐
Ризик CVI ☐	Системско минорно крварење ☐
Ризик HTA ☒	CVI ☐
Ризик HLP ☒	Крварење околу пункција ☐
Ризик пушење ☒	Perforation ☐
Ризик фамилија ☐	No Reflow ☐
Ризик CHF ☐	Dissection ☐
Ризик претх. CABG ☐	Трансфузија ☐
Коморбидитет 1 Без податок	Смрт во лаб ☐
CABG статус Без податок	Смрт причина Без податок
Потврди	

Слика 7. Ризик фактори и компликации поврзани со процедурата

Поради значајноста на компликациите кои произлегуваат од артерискиот пристап, базата располага со полиња за внес на детални податоците поврзани со пристапот низ периферната артерија за изведување на интервенцијата.

Стандардниот наод може да се испечати само доколку се внесат податоците во целост. Тоа ги вклучува и деталите околу тоа кој е првиот пристап, дали е успешен, доколку не е предвидени се полиња за внес на причината и насоката на трансферот кон алтернативниот пристап [40]. Во целост е типизирана секоја дефиниција на деталите

околу пристапот, компликациите сврзани со пристапот и особено магнитудата на крвавечките компликации [38].

Со цел превенција на локални крвавечки компликации рутински се снима, при секој транс-радијален пристап, ретроградна ангиографија на подлактицата низ поставениот воведувач “интродјусер”. Истовремено во базата има предвидено полиња за внес на анатомските варијации и особини на артериите на подлактицата и зглобот на раката како и можните патолошки наоди. Предвиден е детален внес на податоците по однос на големината на системот за обезбедување на артерискиот пристап односно интродјусерот и системот. Предвидени се и детални специфични варијабли за можните варијации во анатомијата и можните состојби од патологијата на артериите од подлактицата до градниот кош низ кои се пристапува за да се канулира коронарната артерија во коренот на аортата [40]. Во базата се предвидени детали околу дијагностиката на секој сегмент на коронарното артериско стебло одделно и секој од нив со можна проксимална партија, медијален и дистален дел .

Листа на... Операции - захвати .									
Шифра	Арх.број	Затворен	Датум	Лек.Име	Почетно време	Креирал	Поправил		
PCI	12498	☐	26.01.2018	Калпак Оливер	22:00	КАЛПАК ОЛИВЕР	КАЛПАК ОЛИВЕР		
Додај нов									

Листа на... Артерија .														
Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent	Бриши	#	
mLAD	90		☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	74906	
mCIRC	100	0	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	74907	
Избор			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Избор			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
pRCA			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
mRCA			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
dRCA			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
rPDA			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
rPAV			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
1st RPL			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
2nd RPL			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
3rd RPL			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
pDSP			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
aMarg			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Лист			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Ар			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Из			☐	☐										

(Cardialysis-European Cardiovascular Research Institute-ECRI) во Потердам или пак системот користен при Синтакс скорот (SYNTAX score). [36]

Коронарните артерии се поделени во 37 сегменти. Коронарните артерии во сливот на десната артерија ги заземаат броевите од еден до десет, единаесеттиот сегмент припаѓа на левото главно стебло (Left Main - LM) потоа продолжува левиот коронарен систем, од сегментот 12 до 20 се артериите и дијагоналните гранки на Левата предна спуштачка гранка или ЛАД (LAD- left anterior descending artery) и Дијагонална (D 1,2-Diagonal). Од дваесет и првиот со 32 се сегментите и гранките на Циркумфлексната артерија (Circumflex- Cx). Додека 33-тиот до 37-миот сегмент се варијации на интермедиерната гранка (Ramus- ramus intermedius), која се наоѓа помеѓу овие две главни гранки на левата коронарна артерија и понекогаш е одговорна за крво-снабдување на голема миокардна територија. Коронарното стебло е поделено и нумерирано по сегменти со цел да се создаде можност да се предвидат сите анатомски варијации и истовремено да се создаде можност за споредба на студиите и извештаите на меѓународно ниво на различни истражувачи [36,37].

Листа на.. Операции - захвати .										
Шифра		Арх.број	Затворен	Датум	Лек.Име	Почетно време	Креирал	Поправил		
PCI			Детал	12498	☐	26.01.2018	Калпак Оливер	22:00	КАЛПАК ОЛИВЕР	КАЛПАК ОЛИВЕР
Додај нов										

Листа на.. Артерија .														
Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent	Бриши	#	
mLAD	90	->	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	74906	
mCIRC	100	-> 0	0	-> 0	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	74907	
Избор		->	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Избор		->	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Избор		->	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Избор		->	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		

[Потврди](#)

Листа на.. Графт .														
Артерија	Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent	Бриши	#
Избор	Избор			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Избор	Избор			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Избор	Избор			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Избор	Избор			☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

[Потврди](#)

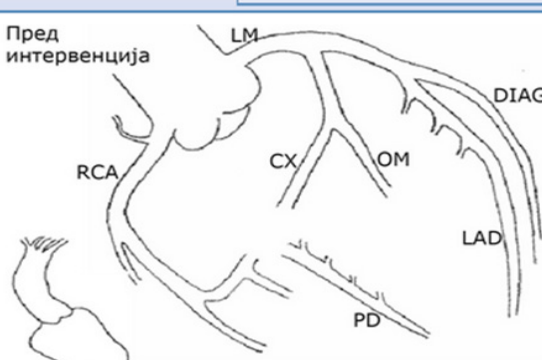
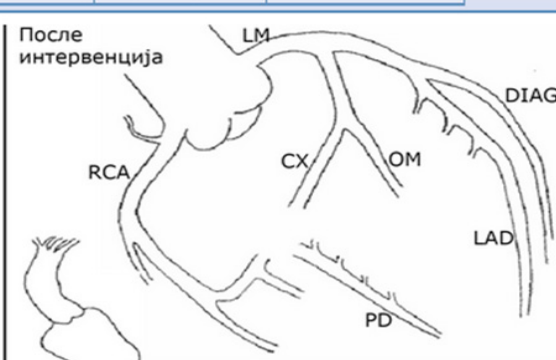
mCIRC									Листа на.. Вградени стентови, балони.			
#	Дилатација	Производи	Дим.пр.	Дим.до.	Атмосф.	Секунди	Марка-модел	Бриши				
38515	Стент	C Ultimaster	3,50	18	15	23	-	☐				
	Избор	Избор						☐				
	Избор	Избор						☐				
	Избор	Избор						☐				
	Избор	Избор						☐				

[Потврди](#)

Листа на.. Вградени стентови, балони						
Артерија	Кат.-Поим	Арт.шифра и назив	Дим.пр.	Дим.до.	Атмосф.	Секунди
mCIRC	Стент PCI Ultimaster		3,50	18	15	23

Слика 9. Детали за имплантираниот стент

Понатаму за секој од овие триесет и седум сегменти постои можност да се внесе варијабла за применетиот балон или вградениот стент. Внесот на многубројниот сет на варијабли посебно за сите детали за димензиите на должина и ширина во милиметри, типот и името на стентот, како и атмосферите на притисок применети за негова дилатација и имплантација. Ваквите детални предвидени места за внес на податоци ја обременуваат базата на податоци но даваат извонредна вредност и богатство на вкупниот регистар. Од своја страна користењето на меѓународно прифатени и етаблирани дефиниции за сите овие варијабли ја зголемува употребливата вредност на базата на податоци и овозможува споредување со податоците и истражувањата од регистрите на водечките интервентни центри или пак кардиолошки асоцијации.

		ЈЗУ УК за Кардиологија Оддел за интервентна кардиологија Водњанска 17, 1000 Скопје Тел Факс +389 2 3164-134									
Пациент		Датум	Наод	Бр.Сала	Арх.број						
		26.01.2018	1050700	S1	12498						
Дијагноза При	I21.1	АКУТЕН ТРАНСМУРАЛЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ НА ДОЛНИОТ ЗИД									
Дијагноза Исп	Z45.9	Stenting Нагудување и одржување на наозначена имплантирана направа									
Претх.кардио настан	Претх.интерв.	Ризик CVI	Ризик HTA	Ризик HLP	Ризик пушење	Ризик фамилија					
☐	☐	☐	☒	☒	☒	☐					
Артериски пристап: TRA Д (Десно)		6F				Аортографија ☐					
Коронарографија		RD2		Syntax score: 18							
# Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent
1. mLAD	90		☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐
Интервенција											
# Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent
1. mCIRC	100 => 0	0 => 0	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Ultimaster - Стент PCI				3,50 x 18,0 mm		15 atm					
Пред интервенција 						После интервенција 					

Слика 10. Наод по интервенција во Лабораторијата за интервентна кардиологија

Регистарот е отворен за модифицирање и внесување на нов сет на варијабли потребен за специфична рандомизирана, селективна студија за валидност, за нови методи кои се воведуваат на Клиниката.

Со пополнување на сите потребни и познати варијабли се сретнуваме како обврска при формирање на наод (Слика 10) кој е составен дел од медицинскиот извештај за отпусно писмо на секој пациент. Функционалното логично поврзување со текот на работниот процес и внесувањето на наодот типизиран во предодредени варијабли ни овозможи ваков пристап во внесот на податоците во регистарот. Интегрирањето со рутинската административна работа на секој од операторите во Лабораторијата овозможува внесувањето на податоците во базата од регистарот да биде заслуга и одговорност на целиот тим. Истовремено ги намалува шансите за недостасување на одредени податоци или погрешен внес на некој податок, поради административните филтри низ кој поминува секое отпусно писмо. Така што покрај авто контролата имаме и контрола врз резултатот од внесот од страна на лица надвор од Лабораторијата во реално време, во текот на работниот процес, што допринесува во вредноста на базата во целина.

Неселективноста во оваа студија ќе ни овозможи реалност и проценка на нашата секојдневна работа со сите акутни инфаркти што пристигнуваат за лекување, без оглед на тежината нивната клиничка презентација на нивната возраст, пол или присутните коморбидитети. За потребите на ова истражување ние не користевме никаква друга селекција освен дијагнозата СТЕМИ и зададениот период на зафаќање [25].

Во реалноста ние не ги избираме нашите СТЕМИ пациенти и интервенираме кај секој акутен инфаркт во првите 12 часа од појава на болка, без оглед дали се вклопува или не во критериумите на селективните рандомизирани студии и без оглед на тоа дали од податоците од таа интервенција ќе користиме или не за истражувачка работа. Практично критериумите за вклучување се недвосмислени, ги вклучивме сите пациенти кои имаа акутен миокарден инфаркт и се лекувани во лабораторијата со интервенција. Покрај интрахоспиталниот ефект со клиничкото следење го испитавме и долготрајниот ефект од транзицијата на артерискиот пристап врз квалитетот на интервенцијата. Импактот на пристапот врз квалитетот на третманот ќе го одредиме со споредба на групите по однос на стапката на клинички најзначајните показатели кумулативно мајорните несакани кардиоваскуларни настани МКН, посебно преку стапката на морталитетот и стапката на крвечките компликации [37-42].

2.3 Критериуми за вклучување

- 1. Интервенција во првите 12 часа од симптомот на градна болка,**
- 2. СТ елевација од најмалку 1 мм која перзистира во два одводи**
- 3. Отсуство на контраиндикации за комплетен антиагрегационен и антикоагулационен медикаментозен третман пред и за време на интервенцијата**
- 4. Согласност за учество во ова истражување**
- 5. Без ограничувања за вклучување по однос на тежината на клиничката презентација**
- 6. Без ограничувања по однос на возраст, пол и придружни заболувања.**

2.4 Критериуми за исклучување

- 1. Несогласување за интервенција во акутната фаза**
- 2. Отфрлање на дијагнозата за акутен миокарден инфаркт**
- 3. Отсуство на пулсации над радијалната или феморалната артерија**
- 4. Актуелно крвање или крвавечка дијатеза**
- 5. Несогласување за учество во истражувањето**
- 6. Фибринолитичка терапија при актуелниот СТЕМИ**

2.5 Дефиниции и методи

Лекувањето на пациентите со акутен СТЕМИ има неколку важни детерминанти кои се спроведени во целост кај сите пациенти. Во продолжение се дадени дефиниции на СТЕМИ, на времето за интервенција, на самата интервенција, медикаментозната поддршка, материјалот за интервенција и секако пристапниот пат за изведување на интервенцијата, што истовремено е основна поделба на групите од истражувањето.

2.5.1 Акутен миокарден инфаркт – СТЕМИ

По дефиниција акутниот миокарден инфаркт е заболување кое се карактеризира со симптоми и биохемиски и електрокардиографски знаци за акутно настаната миокардна некроза. Во студијата се вклучени пациентите во акутната фаза, во првите 12 часа од почетокот на симптомите, со минимум 2мм СТ сегментни-СТЕМИ промени во електрокардиограмот. Надвор од тие критериуми немаше пациент во ниту една од испитуваните групи. Лекувањето и интервенцијата беше униформно изведено со единствена разлика помеѓу групите во артерискиот пристап и хемостазата. Се работи за акутна животозагрозувачка состојба и пристапот кон интервенцијата е во истиот соодветен манир и расположливост од 24 часа за сите пациенти подеднакво [10,33].

2.5.2 Дефиниција за временски детерминанти-времето е мускул

Време од почеток на симптомите до реперфузија, претставува времето од појавата на најсилната градна болка до првата дилатација на коронарната инфарктна артерија. Ова е вкупното време на исхемија во кое се случува оштетувањето и губитокот на миокард. Во поголем дел зависи од субјективните прилики и одлука на самиот пациент односно од доаѓањето на пациентот на лекар.

Време од прием до балон (D2B door to balloon) го вклучува периодот од хоспитализација до интервенција односно до првата дилатација на коронарната инфарктна артерија. Ова е времето потребно да се постигне адекватен реперфузионен третман откако е пациентот примен на Клиниката. Ова претставува времето кое зависи од системот за ургентна интервентна кардиологија и зависи од брзината на изведување на интервенцијата. Брзината зависи од етичките и организационите особености на

тимот, како и од искуството, брзината исто така може да биде поврзана со користениот артериски пристап, затоа препораките упатуваат на искусни радијални оператори и не ги фаворизираат недоволно искусните [3,4,10]. Времето од прием до интервенција е објективна мерка за квалитетот на интервентната кардиологија заедно со процентот на успешни интервенции.

2.5.3 Примарна перкутана коронарна интервенција ПКИ

Перкутаната коронарна интервенција како примарен-прв третман при СТЕМИ без претходна фибринолиза се нарекува примарна ПКИ. Токму примарната интервенција е најсилното оружје на современата кардиологија со најдобар успех во лекувањето на миокардниот инфаркт. Коронарната интервенција има за цел директна механичка ре канализација на блокираната инфарктна артерија и се состои од повеќе елементи во тек на една стандардизирана процедура. Почетниот елемент, артерискиот пристап е всушност и темата на ова истражување. Без оглед на обезбедениот пристап, секоја артерија води до почетокот на сите артерии а тоа е булбусот на аортата каде се наоѓаат и остиумите на коронарните артерии. Патот од препоната од пунктираната заедничка феморална артерија води веќе ретроперитонеално низ екстерната илијачна артерија па низ илијака комунис до абдоминалната регија на аортата па од таму преку аркусот до коронарните остиуми во булбусот [43,44]

Со користење на радијалната пункција патот води низ 3 милиметри широката радијална артерија, па низ кубиталната, брахијалната, па низ артерија субклавија се до коренот на аортата. Од таму многу лесно до коронарните остиуми во булбусот на аортата. Пределот од пункцијата на ниво на зглобот на шаката се до аксилата е достапен за палпација и компресија доколку состојбата се компликува со крвање. [15]

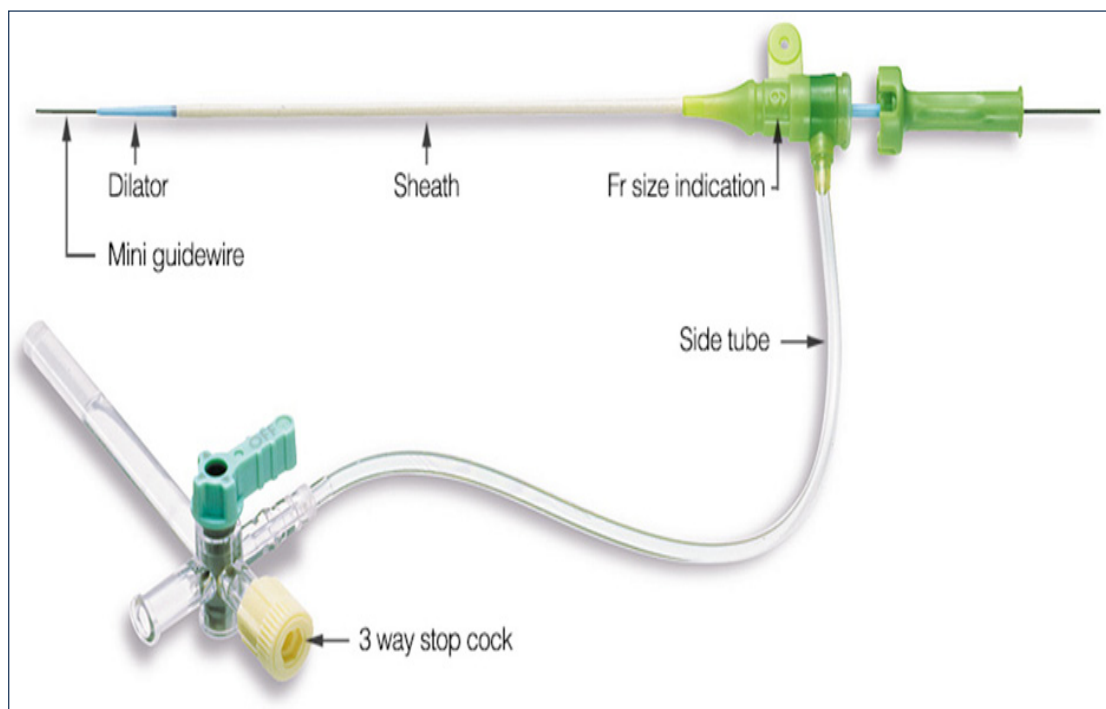
Интервенцијата понатаму се одвива стандардно. Со катетер се визуелизираат артериите на срцето, односно, се прави дијагностика со селективна директна коронарографија. Се одредува која е инфарктната артерија и каде е блокираниот сегмент по што веднаш се пристапува кон решавање на проблемот. Убавината и атрактивноста на интервентната кардиологија токму тука доаѓа до израз. Претходно според електрокардиограмот можеме да претпоставиме на која артерија е блокадата која предизвикува СТ елевација. Сосем кратко, за да не губиме време, ја снимаме контра латералната коронарна артерија и потоа со соодветен гајдинг катетер приоѓаме кон инфарктната артерија (кулприт-виновна артерија) со идеја ефективно и брзо да ја деблокираме и воспоставиме повторно крвен проток, да направиме брза и ефективна спасувачка реперфузија на миокардот во страдање [45].

2.5.4 Васкуларен пристап

Перкутаниот пристап до артеријата односно васкуларниот пристап е во фокусот на овој труд. Стандардно за васкуларен пристап користиме сет за поддршка на пристапот кој е еднаков по функција, димензии и состав и за радијалната и за феморалната артерија единствено за радијалната артерија има додадена хидрофилност за полесен пласман низ помалата артерија. Директниот превод за introducer sheath “внесувачка обвивка”, “поддршка на пристапот”, не е вообичаено да се користи во секојдневната службена комуникација на Клиниката туку се користи накратко “шит” или поретко “интродјусер” со еднакво значење. Интродјусерот или шитот претставува сет или систем составен од полиетиленско цевче со додатна валвула и одводно цревце низ што безбедно можат да се внесуваат и менуваат потребните катетри и жици. Пункцијата и обезбедување на пристапот се врши еднакво во двете групи според модифицираната селдингеровата техника. Суштината на оваа техника е дека со игла помала од катетерот кој се планира да се внесе се пунктира крвниот сад. Низ иглата се внесува жица која осигурува дека нема да се изгуби крвниот сад. Низ жицата се пласира дилататор заедно со поддршката на пристапот или шитот [46].

Се пласира шитот се отстранува дилататорот, по што низ поддршката-шитот се продолжува со пласирање и менување на потребните катетри. Техниката без шит односно како што вообичаено ја викаме sheathles е всушност селдингеровата метода во оригинал, без модификација и поддршка со интродјусер [46].

Се пласира шитот се отстранува дилататорот, по што низ поддршката-шитот се продолжува со пласирање и менување на потребните катетри. Техниката без шит односно како што вообичаено ја викаме sheathles е всушност селдингеровата метода во оригинал, без модификација и поддршка со интродјусер.



Слика 11. Хидрофилен систем за артериски пристап

За васкуларниот феморален артериски пристап ги користевме наменските сетови и модифицираната техника по селдингер, стандардна повеќе од 60 години. Локално препоната се анестезира со инфилтрација на 5-7ml 2% lidocaine, Техниката е во пункција ограничена само на предниот, anterioren артериски зид без повреда на задниот зид на заедничката феморална артерија. Феморалната артерија се канулира со релативно крупна 17G игла и 0,035 инчи водич-жица, која служи да се постави 10 cm долг 6Fr широк интродјусер шит (introducer sheath) насочен кон аортата [43,46].

Васкуларниот пристап преку радијалната артерија се изведува со наменски сет со хидрофилна површина. По локална апликација на 1-1,5мл lidocaine во воларната страна на подлактицата најмалку еден до два сантиметри над стилоидниот процесус се пункцира радијалната артерија со трансфиксација или контра пункција (counter puncture technique) на anteriorniот но и на задниот зид на артеријата со систем од игла и пластична канила од 20G, осетно помала од феморалната, и со помош на тенка хидрофилна 0,025 инчи мини водич-жица со должина од 45cm се поставува интродјусер со исти димензии од 6 френчи (F) или 2 милиметри, како кај феморалната артерија. Радијалниот интродјусер и дилататор имаат хидрофилна површина со цел да ја намалат можноста за индукција на спазам.

По поставување на интродјусерот се аплицира спазмолитик (2,5 mg verapamil) интраартериски за да се подобри безбедноста при пласирање на коронарните катетри

[15,46]. Сумарно пункцијата на помалата артерија оди со помали игли но штот и катетрите се комплетно еднакви по димензии како на радијалната така и кај феморалната стратегија.



Слика 12. Ангиографија на артериите на подлактицата

2.5.5 Катетри, жици и стентови

Методите и материјалите за коронарната интервенција се еднакви за двете групи испитаници, без оглед кој пристап се користи. Во тек на интервенцијата според индивидуалниот случај операторот одбира кој од стандардни типови на водич-катетри (стандардни облици како Judkins, Amplatz, EBU, JCL) ќе одговара. Се користат димензии најчесто од 6Fr подеднакво за радијалниот и за феморалниот пристап. Нема никаква разлика ниту во поглед на користените типови на интервентните жици-водичи имено беше користена претежно BMW (balance middle weight), меѓутоа и други жици, во согласност со потребите и во склад со анатомијата. Изборот на типот на стентот ДЕС (drug eluting stent DES) или БМС (bare metal BM) не е различен по однос на групите. Подеднакви се и димензиите на стентовите, изборот е вршен во склад со потребните димензии и материјалот што во моментот е на располагање за интервенцијата [43].

2.5.6 Антикоагулационен и антиромботичен третман

Ургентната ПКИ во акутната фаза на СТЕМИ секогаш оди со интензивен медикаментозен антиромбин-антикоагулационен и антиагрегационен пакет кој е стандардизиран според телесната тежина на болниот и во ниеден случај од користениот артериски пристап.

Имено според етаблираните стандарди, пред ПКИ, пациентите се третирали со интравенозен болус од нефракциониран хепарин (70-100 IU/kg) односно болусот вообичаено изнесува од 5 до 10 илјади единици. Бивалирудин- Bivalirudin не е користен кај ниту еден пациент. Стандардно терапијата за антиагрегација опфаќа почетна доза на заситување аспирин acetylsalicylicacid (300 mg) пер орално и клопидогрел clopidogrel (600mg) потоа со нив се продолжува стандардно 100 милиграми аспирин со 75 милиграми клопидогрел на ден во режим стандарден за двојната антиагрегациона терапија. Парентералната употреба на антитела за тромбоцитна антиагрегација од типот на Абсиксимаб-Absciximab ReoPro и Тирофибан-Tirofiban Aggrastat, е исклучиво по потреба по одлука на операторот, и тоа најчесто со болус администриран интракоронарно или пак преку интравенски болус од 0,25 mg/kg со последователно 0,125µg/kg/min преку инфузија за 12 часа прилагодувајќи според тежината (weight-adjusted protocol) [18,27,28]. Употребата на овие антитела или уште со кратенка наречени ГП 2Б3А (glycoprotein IIb/IIIa) инхибитори изнесува околу 4%, независно дали е користен едниот или другиот артериски пристап. Реално е да се очекува дека посилената антиромбинска и антиагрегациона терапија допринесува во ризикот за крвавечки компликации но таа не се разликува помеѓу групите. Заради мошне ниската фреквенција не е во можност да создаде разлика помеѓу нив [47-49].

2.5.7 Хемостаза

Безбедното затворање на артерискиот пристап е она што најмногу ги разликува испитуваните групи. Артеријата која е по достапна за компресија и која е по мала по димензии очекувано е да биде полесна за хемостаза. Уште повеќе што веднаш по компресијата на местото на пункција на десната подлактица пациентот може непречено да се движи, да оди, да седи за разлика од компресијата на препоната која е поврзана со неподвижно лежење во легло најмалку 6 часа. Поголемата димензија и потешката достапност на феморалната артерија го зголемува ризикот од посериозни крвавења. Поради тоа затворање на пункцијата, односно хемостазата за Феморалната група побарува поголема грижа и поинтензивна ангажираност на лекарите и медицинскиот персонал [37,48].

2.5.7.1 Феморалната артериска линија-интродјусер се отстранува околу 4 часа по последниот даден болус на хепарин односно околу 4 часа по интервенцијата, пациентот за сето време лежи. По вадење на интродјусерот следува мануелна компресија 15-20 минути, по што се поставува тежинска компресија со тег односно вреќа со песок и таа треба да остане да притиска во тек на наредните 6 часа. Пациентот мора да остане во кревет, во мирување, со ограничена подвижност во тек на 10-тина часа (доколку прокрвави и далеку повеќе од 10 часови) [18,27]. Целокупната компресија и контрола на крвавењето е мошне потешка за увид поради малата изложеност на поглед и палпација. Ретроперитонеалните крвавења можеме да се посомневаме дека постојат единствено ако има необјаснета редукција на крвната слика и болна осетливост во долниот абдомен кај веќе формиран значаен хематом. Десет часовниот фиксиран и ограничен престој во легло е значително непријатен. Во случај на крвавечки компликации, компресијата и лежењето треба да се пролонгираат и уште потешко се поднесуваат [12,15,45].

2.5.7.2 Радијалната група: интродјусерот се отстранува веднаш по процедурата, без пролонгирана мануелна компресија, со постигнување на хемостаза со едноставен компресивен завој или со поставување на специфична транс-радијална (ТР) компресивна пластична лента со просирен дел на надувување која се олабавува постапно.



Слика 13. Транс-радијална компресивна пластична лента за хемостаза на радијалната артерија по завршување на интервенцијата

Пациентите немаат рестрикции во движењето. Од друга страна, како алтернатива е едноставната компресивна преврска која се состои од 4-6 ленти на фластер и стерилна газа кои се затегнуваат при што вршат компресија над артериската пункција и со тоа хемостаза. При поставување на ТР-лента хемостазата се постигнува со инфлација на 13-18мл воздух во прозирниот пластичен балон кој врши компресија директно врз местото на пункција. Тој прозирен дел на надувување се олабавува постапно по еден до два кубика на секој час а комплетно ТР траката се вади 4 часа по апликација. Во случај на прокрварување преврската повторно се затега едноставно со додавање на потребните кубички воздух за да престане крвавењето. Тоа ја продолжува хемостазата со внимателно следење за дополнителни час до два. За сето време нема рестрикција во движењето, одењето или седењето на пациентот. Рестрикција од 4 часа има единствено за употреба на пунктираната рака се до постигнување на стабилна хемостаза [14, 15, 33].

2.5.8 Сценарио за користење на опишаните методи

Во сценариото низ кое поминува секој еден пациент имаме временски параметри од извонредно значење за исходот од интервенцијата, период пред хоспитализацијата, интрахоспитален, и пролонгиран период по хоспитализацијата за клиничко следење.

Предхоспиталниот период се состои од почетокот на симптомите на силна градна болка. Во тој период пациентот би требало да бара помош или многу често директно се упатува кон Клиниката. Доколку побара и добие медицинска помош има одлични шанси навреме да добие аспирин, клопидогрел и хепарин. Скратувањето на овој период е домен на информирањето во јавноста од страна на системот и свесноста на секој поединец за достапноста на потребната помош при градна болка.

Интрахоспиталниот период започнува во ургентната амбуланта на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје, со преглед и ЕКГ, извонредно е значаен и поради тоа стандардизиран во согласност со препораките на Македонското како и на Европското кардиолошко здружение за третман на СТЕМИ и на Министерството за здравство. При приемот на Клиниката во краток временски рок пациентот е прегледан, интерпретиран е електрокардиограмот и доколку е воспоставена дијагнозата за СТ-сегмент елевирен миокарден инфаркт, без губење на време, третиран. Веднаш се повикува тимот кој по 30 до 40 минути веќе ја започнува интервенцијата.

Во интрахоспиталниот дел вредноста на времето до интервенција изразена во минути е обратно пропорционална со вредноста на квалитетот на тимот во таа болница. Затоа со примена на сите можни организациони и административни можности се стремиме тоа време да биде колку што е можно пократко. Правовремено започнатата анти-тромбоцитна и анти-коагулациона терапија е императив. Веднаш се применуваат болуси на заситување од ацетилсалицилна киселина-аспирин како и од клопидогрел, пер-ос, потоа интравенски болуси од нефракциониран хепарин според телесната маса. Третманот со антиагрегациони и антикоагулантни средства многу често е започнат од страна на медицинската установа која го упатува уште при транспортот кон нашиот ПКИ центар. Разлики во користењето на дозите и на медикаментите нема по однос на пристапот. Групите од ова истражување се потполно изедначени во тој поглед. Во зависност од клиничката презентација се применува соодветна бета блокатор и ангиотензин инхибитор терапија. Кај сите се стартува со максимална доза на статин без оглед на липидите како и со протективна терапија со пантопразол за да се превенира гастрична компликација со крвање. Додавањето на опиоидни аналгетици за контрола на симптомот на болка е индивидуално [18,49].

При интервенцијата антикоагулантниот третман со хепарин може да се повтори доколку за тоа има потреба, или да се дополни со интравенски или интра коронарен болус од глико-протеин-2-инхибитор антиагрегациони средство, (Agrastat, ReoPro) за што одлучува операторот според текот и потребите на коронарната интервенција. Притоа начинот на артериски пристап за интервенцијата во ниеден момент не го менува третманот [10].

По завршување на интервенцијата хепаринскиот третман кај сите трае 24 часа по една илјада единици на час, освен кај оние кај кои ќе се појави хеморагична компликација и каде мора хепаринот да биде прекинат и започната трансфузија на тромбоцити, плазма и на крвни елементи. Дополнително, по завршување на интервенцијата пациентите се хоспитализирани уште 2 до 5 дена доколку нема компликации и потреба за подолга хоспитализација.

Веднаш по интервенцијата се следат ЕКГ промените на серија на електрокардиограми, кога тоа е потребно. Третманот продолжува најмалку првите 24 часа во единицата за интензивна коронарна нега. Се користат сите потребни фармаколошки средства соодветни на клиничката состојба на одделниот пациент. Притоа начинот на артериски пристап за интервенцијата во ниеден момент не го менува третманот.

Болничкото лекување се изведува по етаблирани и стандардизирани протоколи за лекување на миокардниот инфаркт во единицата за интензивна коронарна нега и во одделите на Клиниката. Лекувањето и должината на хоспитализацијата е одредено од страна на надлежниот лекар на одделот исто така независно од ова истражување [10,42].

Клиничкото следење продолжува во тек на една година со периодично собирање на податоците на 30 дена, 180 дена, 365 дена. Следењето опфаќа покрај амбулантниот преглед и интервју при посета на редовниот кардиолог-консултант кај кој се обраќа пациентот или телефонски интервју [11].

На Клиниката во последните години имаме системска можност за увид во извештајот, контролите и прегледите кој се направени кај одреден пациент како и нивната повторна ре-хоспитализација, ре-коронарографија и слично. Со користење на системот ќе го намалиме бројот на пациенти изгубени од следење. За феморалната група историски, ретроградно, ќе ги користиме податоците од наши веќе објавени трудови. Следењето ќе се одвива без создавање на дополнителни трошоци на институцијата, со користење на веќе расположливите ресурси. Податоците беа унифицирано собрани во подготвен прашалник (во прилог). Потоа се внесени во статистички обработлива табела добиена врз база на Регистарот за интервентна кардиологија [32,33].

Податоците за несакан исход како смрт, мозочен удар, повторен миокарден инфаркт, повторна интервенција на истата артерија, крвање или други хоспитализации беа собрани директно од фамилијата или од самиот пациент, и поткрепени со медицински извештаи соодветни за настанот.

Исклучок беше смртниот исход, која беше вклучен како значаен без оглед дали има јасни кардиолошки или сосема нејасни причини за смрт. За секој настан на смрт беше калкулирано како да е кардиолошки поврзана смрт. Ваквата постапка га намалува можноста да се пропушти, да не се евидентира смртниот исход кај пациенти кои починале напрасно, без непосредно претходно да бидат медицински згрижени и лекувани [32,33].

Покрај клучните точки кои понатаму детално ќе ги елаборираме, беа собрани податоците поврзани со клиничката слика и податоци од регуларни испитувања за стандардно клиничко следење по интервенцијата заради миокарден инфаркт. Беа собрани податоците за градна болка и подносливост на напор, промените на електрокардиограмот во ритам, спроводливост и морфологија на СТ сегментот.

Функционалното испитување при Коронарен стрес тест (КСТ) објективно ја евалуира подносливоста на напор. Повеќето пациенти имаат барем еден КСТ во текот на едногодишното следење ист како и ехокардиографска проценка на димензиите, пост-инфарктната лузна и на пумпната моќ на левиот вентрикул изразена преку ежекционата фракција. Методите на коронарниот стрес тест и ехокардиографската проценка се стандардни етаблирани методи кои не се новина и нема потреба овде детално да ги опишувам. Од друга страна пак клиничкото следење на настани детално ќе ги опишеме и дефинираме во наредниот пасус, заради нивното клучно значење за проценка на исходот по интервенцијата.

2.6 Клучни точки

Клинички релевантните големи настани претставуваат клучни точки на истражувањето. Заклучоците од истражувањето се базирани на примарни точки – мајорни настани и смртен исход, како и на неколку секундарни клинички релевантни точки за настани во временската рамка на следење:

2.6.1 Примарни клучни точки

2.6.1.1 Мајорни кардиоваскуларни настани (МКН) (MACE major adverse cardiovascular events) представува композитна точка која вклучува смрт, повторен миокарден инфаркт, мозочен удар, мајорно крвање поврзано, мајорно крвање неповрзано со артерискиот пристап и повторна реваскуларизација на интервенираната коронарна артерија (TVR target vessel revascularisation) [4,21,23].

2.6.1.2 Смртен исход го сметаме секој смртен исход во времето на следење без оглед на тоа дали е позната причината за смрт и дали има или нема докажана поврзаност со интервенцијата. Вклучува смрт поради акутен миокарден инфаркт, срцева слабост, напрасна срцева смрт, смрт поради мозочен удар, смрт при кардиоваскуларни процедури или други причини [4,21,23].

2.6.2 Секундарни точки

2.6.2.1 Повторен миокарден инфаркт дефиниран како нова појава на силна градна болка во траење подолго од 20 минути придружена со нова СТ елевација или нов блок на левата гранка. Пораст на специфичните ензими за двојно повеќе од претходните вредности.

2.6.2.2 Мозочен удар дефиниран како невролошки дефицит кој трае повеќе од 24 часа и со суспекција за васкуларна етиологија со појавување во тек на периодот на следење по интервенцијата.

2.6.2.3 Повторна реваскуларизација на интервенираната коронарна артерија или (TVR target vessel revascularisation) претставува ПКИ или КАБГ на инфарктната артерија во рамки на периодот на следење, ги исклучува ПКИ на останатите коронарни артерии [4,12,23].

2.6.3 Крвањење и класификација на крвањењето

со цел споредливост на добиените резултати ја користевме меѓународно прифатената BARC (BARC bleeding academic research consortium) класификација [49,50].

Тип 0 нема крвањење

Тип 1 крвањење кое не предизвикува потреба од медицинска грижа или интервенција, нема неопходност од прекинување на терапијата или од процедури вон протоколот на лекувањето или на студијата.

Тип 2 апарентно, видливо или докажано крвањење кое неопходно предизвикува зголемено медицинско внимание и грижа, вклучително и не хируршки интервенции за хемостаза, како компресија и слично, можно стопирање на медикаментите, без трансфузија на крв и крвни елементи, не ги исполнува критериумите за Тип 3.

Тип 3 (под типови а,б,ц,)

3а видлива, докажана, хеморагија со пад на хемоглобинот од 3 до 5 грама на децилитар или крвањење кај која е неопходна трансфузија

3б хеморагија со пад на хемоглобинот над 5 грама на децилитар, срцева тампонада, неопходност од хируршка интервенција (со исклучок на дентална интервенција или за крвањење од хемороиди, нос, кожа), крвањење кое побарува третман со вазоактивни супстанции

3ц интракранијална хеморагија (со исклучок на микро крвањења и пост исхемична хеморагична трансформација), крвањење интраспинално или интраокуларно со компресија на вена.

Тип 4 КАБГ поврзано крвањење, интракранијално, по затворање на стернотомија или над 2 литри од дренот или пад на хемоглобинот за повеќе од 5 грама на децилитар

Тип 5 фатално крвањење, и тоа опфаќа 5а- без обдукција клинички суспектно фатално и 5б-со обдукција докажано фатално крвањење [49-54].

2.6.4 Мајорно крвањење поврзано со пристапот вклучува видлив хематом со дијаметар поголем од 15 сантиметри околу пункцијата, или крвањење поврзано со пункцијата кое побарува трансфузија на еритроцити, каде е потребна васкуларна хируршка или перкутана интервенција, прекин на терапијата, докажана аневризма или псевдоаневризма, крвањење кое предизвикува хипотензија 80/50 mmHg, која побарува третман со надополнување на волумен или продолжено хоспитално лекување. Во поглед на BARC класификацијата Тип 3 и повеќе на хеморагија поврзана со пункцијата.

2.6.5 Мајорно крвање не поврзано со пристапот вклучува летално крвање, документирана интракранијална или интраперитонеална хеморагија, гастрично крвање или друго клинички значајно недокажано крвање кое е поврзано со пад на хемоглобинот за 3 грама на децилитар или 0.5 грама на литар, пад на хематокритот за 15 проценти, согласно со дефиницијата за мајорно крвање во TIMI студиите и BARC класификацијата Тип 3 и повеќе.

2.6.6 Минорно крвање поврзано со пристапот вклучува хематом околу пункцијата до 15 сантиметри, без значаен пад на вредностите на хемоглобин и хематокрит од крвната слика односно Тип 1 до 2 според BARC класификацијата [49-54].

Клучни параметри кои ќе ги изразиме во табелите ќе бидат мајорно крваењето од пристапот, системско крвање не-поврзано со пристапот и вкупно мајорно крвање. Системското крвање не е поврзано со пристапот, но се смета дека е резултат на присутните крвавечки ризик фактори кај пациентот и антикоагулационата и антиагрегационата терапија применета во лекувањето. Од друга страна пак, крваењето поврзано со пристапот е една од важните разлики помеѓу групите со потенцијално влијание врз резултатите на интервенцијата [49-54].

2.7 Статистичка анализа

Со цел да детектираме редукција на релативниот ризик за несакани мајорни коронарни настани од 25% со статистичка моќност од 80% планиравме големина на примерокот од 2500 пациенти, но вкупниот број на испитаници е 5419 со што значително ја зголемивме статистичката резолуција. Покрај примарната клучна точка и кај секундарните клинички точки имаме значителна моќност за детекција на релевантна разлика помеѓу испитуваните групи. Статистичката анализа на податоците од нашиот регистар ја испланиравме и димензионаравме пред да ги селектираме пациентите во групи со цел да ја одржиме објективноста. Моќноста за статистичка резолуција е одржана на истото ниво и при анализите на подгрупи [55,56]. При дизајнирање на истражувањето, ризикот за појава на МКН е проценет на 22% кај феморалната група врз база на досегашните регистарски истражувања, додека ние опсервиравме 16.7% на несакани настани. Сметам дека поради доволно големиот примерок разликата помеѓу проектираната и опсервираната вредност не ја намали статистичката моќност [56,57].

Нумеричките варијабли со нормална дистрибуција се изразени како средна вредност и стандардна девијација и или како медиани со минимум и максимум и се компарираат со помош на Студентовиот т-тест. Вредностите кои не се вклопуваа во нормалната дистрибуција ќе се компарираат со Пиерсоновиот Хи-квадрат тест или со Фишеровиот егзактен-тест. Категориските варијабли ќе бидат прикажани изразени во номинални вредности на фреквенција и на процент. Присуството на поедина категорија во поедина група е компарирано со наведените статистички тестови. Дистрибуцијата на базичните демографски карактеристики и на присутноста на ризиците ќе се компарираат помеѓу групите со цел да се испита нивната складност. Логистичката регресиона анализа ја користев за да испитам дали постои поединечна нееднаквост на базичните карактеристики помеѓу групите. Истовремено да ја одредам вредноста и значајноста на тоа влијание доколку постои. Со регресионата анализа ги идентификувавме факторите со влијание за појава на настан при интервенцијата, како и во тек на клиничко следење [55]. Дихотомните варијабли за крајниот исход на клучните точки се компарирани за значајност на разликите со Пиерсоновиот хи-квадрат тест. Со помош на корелацијата според Вилкоксовиот метод ја одредивме пропорцијата на шанса (OR odds ratio) во интервал на доверба од 95% (CI confidence interval 95%) со изразување на добиената статистичка значајност со двострана (пе - р) вредност. Сите пе-вредности помали од 0.05 ги сметаме за статистички значајни [55-57].

Кривите за “време-до-настан” односно кривите за преживување ги конструиравме со анализата на соодносот на регистрираните случувања засебно Мајорен настан и засебно на смрт, како и кумулативниот Хазард графикот (Cumulative Hazard Function), за предвидување на ризикот кај пациентите во одредена точка на временската оска.

Кривите за преживување (Cumulative Survival Function) се конструирани според Каплан-Мајеровиот (Kaplan-Meier) метод и ќе ги компарираме со Мантел-Коксовиот (Mantel-Cox, Log Rank) лог-ранг метод на анализа, со прифатена вредност од 3.84 за Лог ранг скор како статистички сигнификантна вредност. Статистичката анализа ја изведов со користење на статистичкиот програмски пакет СПСС 23 (IBM PASW SPSS 23) [55-57].

2.8 Етички аспекти

Студијата се раководи во целосна согласност со препораките, барањата и критериумите за етичко спроведување на клинички студии на пациенти, според Кодексот од Нирнберг од 1946 година како и според декларациите од Хелсинки и Женева од поново време. (The Nuremberg Code and the related Declaration of Helsinki, Article 7 of the United Nations) [58].

Клиничкото истражување е направено со слободен пристап до информациите што се однесуваат на него и со слободна можност за давање или одбивање на согласност на пациентите да се користат нивните податоци од Регистарот во студијата. За таа намена беше изготвен формулар за информирана согласност за коронарографија и за пристапување во студијата.

Етичката дилема во врска со изостанување на третманот соодветен за потребите на пациентот не постои бидејќи истражувањето нема група со плацебо третман.

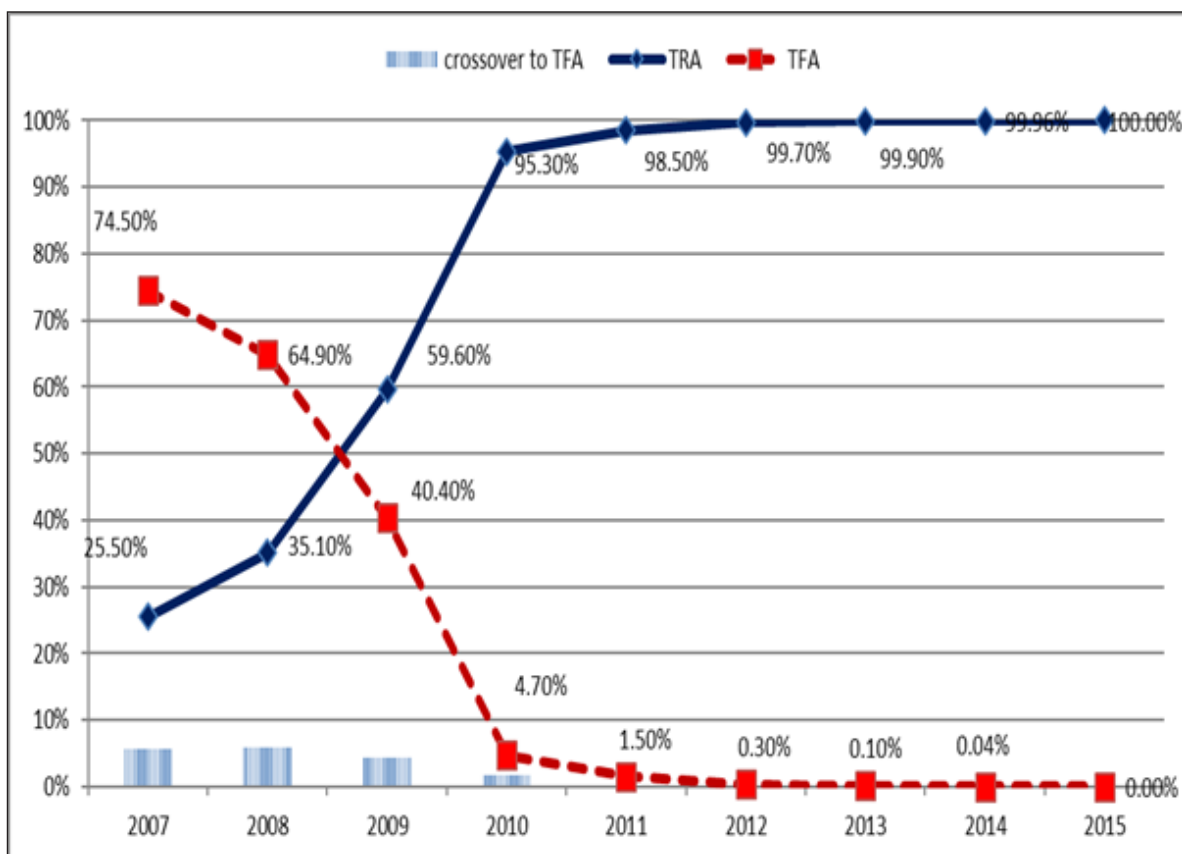
Реперфузиониот третман при СТЕМИ, било да е по феморален или по радијален пристап е извршен еднакво, без исклучоци. Интервенцијата и сиот третман се спроведени според интернационални стандарди содржани во препораките од Македонското кардиолошко здружение, како и Европската и Американската кардиолошка асоцијација. Одлуката за артериски пристап зависи од операторот и од актуелната етаблирана практика на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје. Во одреден период стандардно се користеше феморалната рута, понатаму во наредниот период, радијалната рута стана прв избор на стратегија за пристап при интервенција [33,58].

Сите одлуки за фармаколошкиот третман се во доменот на кардиологот на должност кој конкретно, во моментот, го лекува секој пациент посебно без оглед дали и во која испитувана група тој припаѓа во однос на ова истражување. Третманот е сосема независно одбран и спроведен во целост без оглед на учеството или неучеството во оваа студија. Би сакал да потенцирам дека во тек на студијата работевме комплетно независни од било какви други интереси освен здравјето на пациентите.

3. Резултати

3.1 Базични карактеристики

Во ова истражување вклучивме 5419 пациенти кои поради акутен миокарден инфаркт беа третирани на Клиниката. Пациентите од Регистарот за интервентна кардиологија во период од 2007 до 2010 година при доминантно користење на феморалната артерија за пристап беа вклучени 1371 пациент во ТФА групата. Во периодот од 2010 до 2015 година пристапот за интервенција кај СТЕМИ беше низ радијалната артерија кај 4048 пациенти. Во тек на 2009 година транзицијата кон ТРА беше прифатена како развојна стратегија на Лабораторијата за интервентна кардиологија.



Графикон 2. Премин на стратегијата од феморална кон радијална

Во периодот на прифаќање на радијална стратегија се бележеше повисок процент на кросовер од обид за радијален кон феморалниот пристап и тоа ги усложнува околностите за праведна селекција. Затоа тие први обиди за радијален пристап не се

впишани во радијалната група со цел еднаквост и рамноправност во селекцијата. Групите се селектирани во засебни периоди без да има мешање на недоволно дефинирани фактори со потенцијал за индукција на нееднаквост.

Споредбата на демографските карактеристики на групите покажува дека тие се хомогени и не се разликуваат битно според базичните карактеристики и ризик фактори за мајорен кардиоваскуларен настан (МКН). Тоа е добра основа за да продолжиме понатаму со споредување на исходот помеѓу групите. Нема значајна разлика помеѓу испитуваните групи ниту во ризик факторите кои пациентите со СТЕМИ базично ги носат. Поделбата на пациентите во групи, кои се разликуваат единствено според пристапот, ги прави складни за споредување на резултатите од интервенцијата.

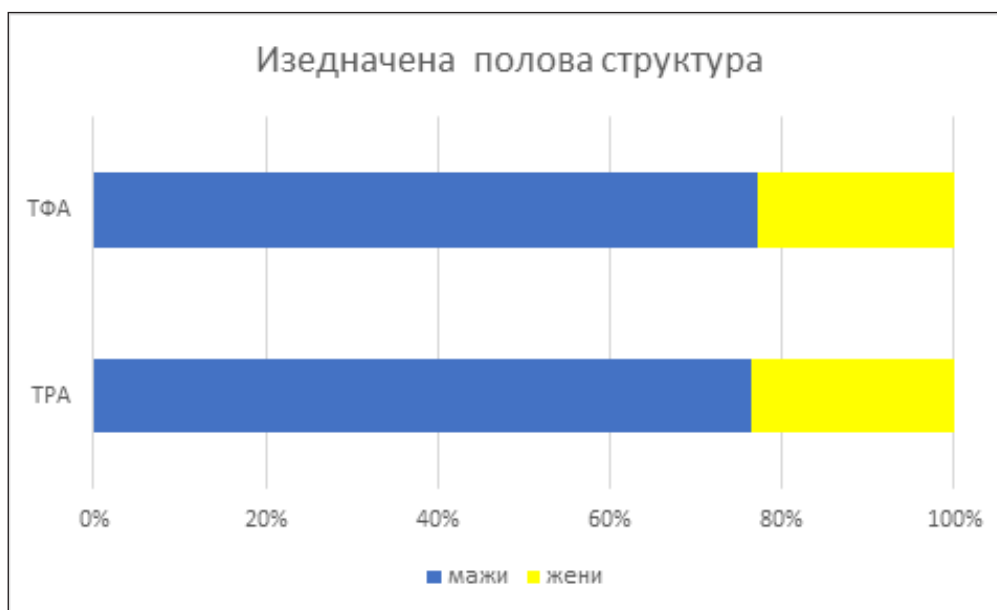
Од анализата на базичните карактеристики се гледа дека просечната возраст на пациентите со инфаркт е близу 58 години, и тоа три четвртини се под просекот додека половината се на возраст под 50 години што значи дека се работи за сеуште работоспособни релативно млади луѓе кои страдаат од акутна животозагрозувачка болест-акутен миокарден инфаркт.

Базични карактеристики	Н = 5419 СТЕМИ интервенции		
	ТРА 4048	ТФА 1371	<i>p</i>
Возраст	57.4 ± 11.5	58.2 ± 10.8	0.587
Жени	955 (23.6%)	313 (22.8%)	0.308
Хипертензија	2712 (66.9%)	898 (65.5%)	0.647
Дијабет	984 (24.3%)	304 (22.2%)	0.189
Дислипидемија	1971 (48.7%)	440 (32.1%)	0.068
Никотинизам	2518 (62.2%)	874 (63.8%)	0.741
Фамилијарна оптовареност	814 (21.1%)	259 (18.9%)	0.304
Предходна ПКИ	595 (14.7%)	126 (9.2%)	0.003
Предходен КАБГ	49 (1.2%)	19 (1.4%)	0.841
Ренална исуфициенција	32 (0.8%)	11 (0.9%)	0.921
Предходна срцева слабост	78 (1.9%)	28 (2.1%)	0.814
Предходен Мозочен удар	510 (12.6%)	167 (12.2%)	0.862
Антериорен СТЕМИ	1935 (47.8%)	664 (48.4%)	0.441
Кардиоген шок	109 (2.7%)	34 (2.5%)	0.807
Варијаблите се изразени во број и во процент во заграда, од вкупниот број на групата во колоната Р-пе вредност помала од 0.05 зборува за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите			
(ТРА)ТРА транс-радијална артерија, (ТФА)ТФА транс-феморална артерија, (РСИ) ПКИ перкутана коронарна интервенција, (САВГ) КАБГ коронарен артериски бајпас графт, (СТЕМИ) СТЕМИ СТ елевирен миокарден инфаркт			

Табела 1. Изедначени базични карактеристики кај сите 5419 СТЕМИ пациенти.

Висок број на испитаници во двете групи, хомогени базични карактеристики се добра основа за понатамошна споредба. Податокот дека пациентите се релативно млади и работоспособни станува уште позначаен бидејќи важи за мнозинството пациенти, од машки пол, додека возраста на пациентките во студијата е поголема за десетина години.

Присуството на 22 проценти на жени, изедначено во двете групи го разгледувавме во светлото на сознанијата дека женскиот пол е асоциран со зачестен број на компликации и несакани исходи. Половата припадност не влијаеше како модифицирачки фактор во понатамошните анализи.



Графикон 3. Половата структура беше изедначена во двете групи

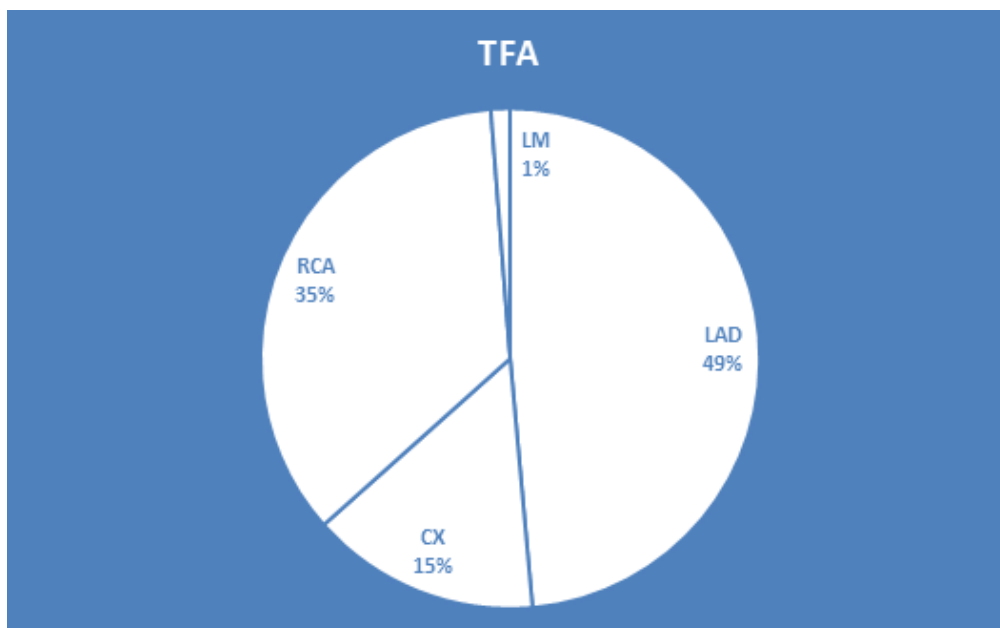
Од останатите базични карактеристики кои се познати како ризик фактори за мајорен кардиоваскуларен настан, дијабетот е присутен кај четвртина од пациентите повторно изедначено.

Хипертензијата и никотинизмот присутни кај високи две третини од испитаниците, симултано во обете групи, ја отсликуваат актуелната немарност на нашата популација генерално, кон здравите навики и навременото лекување. Тие се етаблирани и докажани ризик фактори за миокарден инфаркт.

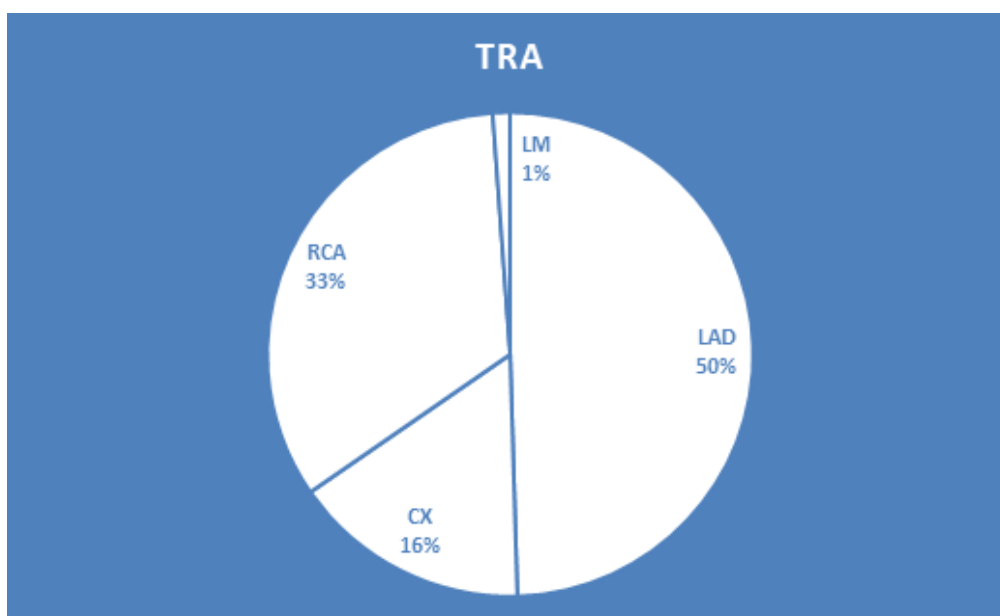
За одбележување е статистички значајно поголемата присутност на пациенти со претходна ПКИ во радијалната група каде тоа претставува обременувачки ризик фактор, но не доведе до позначајно влијание во понатамошните анализи на штета на ТРА групата.

Фактор кој влијае врз преживувањето при СТЕМИ е секако клиничката презентација и инфарктната артерија. Имено, половина од пациентите страдаат од

преден или anterioren миокарден инфаркт. Кај нив инфарктна артерија е ЛАД односно артеријата со најголема смртност, таа е застапена симетрично во обете испитувани групи.



Графикон 4. Пропорција на инфарктната артерија за ТФА групата



Графикон 5. Пропорција на инфарктната артерија за ТРА групата

3.2 Карактеристики поврзани со интервенцијата

Распоредот на пропорциите на инфарктните артерии е резултат на рамноправната селекција и неможе да внесе несигурност во понатамошната обработка и споредба на исходот од интервенцијата помеѓу групите. Клиничката презентација со низок процент на пациенти во кардиоген шок (Табела бр. 1.), срцева слабост, претходна кардиохирургија или мозочен удар немаше разлика помеѓу испитуваните групи, затоа ја отфрламе како можен фактор кој би го модифицирал резултатот.

Во табелата 2. поврзана со интервенцијата можеме да ја согледаме униформната усогласеност на обете групи во податоците пред интервенцијата како и првите податоци за успехот на механичката реперфузија. Постигнатата складност има големо значење поради тоа што ја зголемува објективноста на споредбата на крајниот клинички исход од интервенцијата.

Обете групи имаат еднаква пропорција за коронарен проток пред интервенцијата. Исто така имаат и еднакво висок процент од околу 92% на поволан, ТИМИ 3, проток како резултат по интервенцијата. Токму успешноста на стентирањето се изразува со воспоставен ТИМИ 3 проток, веднаш по интервенцијата. Овие наоди покажуваат дека споредуваме две групи со еднакво добри резултати при интервенцијата за СТЕМИ. Продолживме со анализа и споредба на клиничкиот исход во првите денови, кога и се очекуваат крвавечките и другите мајорни кардиоваскуларни настани.

Варијабли при интервенцијата	N = 5419 СТЕМИ пациенти		
	ТРА 4048	ТФА 1371	P
Инфарктна артерија			
LAD	1935 (47.8%)	664 (48.4%)	0.441
Cx	619 (15.3%)	203 (14.8%)	0.517
RCA	1380 (34.1%)	483 (35.2%)	0.489
LM	45 (1.7%)	17 (1.2%)	0.384
Повеќесадовна болест	1675 (41.4%)	537 (39.2%)	0.378
ЛМ заболена	332 (8.2%)	78 (5.7%)	0.141
Проток			
TIMI 0 пред интервенција	3287 (81.2%)	1089 (79.4%)	0.254
TIMI 3 пред интервенција	453 (11.3%)	166 (12.1%)	0.387
TIMI 3 по интервенција	3757 (92.7%)	1254 (91.5%)	0.203
Успех на процедурата	3971 (98.1%)	1343 (97.8%)	0.841
Варијаблите се изразени во број и во процент во заграда, од вкупниот број на групата во колоната, P-не вредност помала од 0.05 зборува за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите			
ТРА транс радијална артерија, ТФА транс феморална артерија, LAD лева антериорна десцендентна коронарна артерија, Cx Циркумфлексна, RCA десна коронарна артерија, LM лефт меин -лево главно стебло, TIMI градација на протокот низ коронарните артерии			

Табела 2. Изедначен наод и успех при интервенцијата за СТЕМИ

Кога иследуваме акутен миокарден инфаркт временските варијабли се неодминливо значајни. Според табелата гледаме дека радијалната артерија не го зголемува вкупното време ниту времето од прием до реперфузија.

3.3 Временски варијабли

Временските варијабли во нашата популација се складни во обете групи. Немаше пролонгирање на времето во болница “од врата до балон” ниту во времето за изведување на интервенцијата, ниту пак беше пролонгирано времето на рендгенска флуороскопија, при ТРА.

Време	N = 5419 СТЕМИ интервенции		
	ТРА 4048	ТФА 1371	<i>p</i>
Болка до Прво ЕКГ	127 ± 36 (22-760)	124 ± 42 (18-960)	0.921
Болка до клиника	177 ± 38 (22-1000)	181 ± 44 (18-960)	0.814
Од врата до балон	43 ± 30 (8-240)	45 ± 27 (10-270)	0.862
Флуороскопија	9.2 ± 6.2 (2.2-68)	9.8 ± 6.4 (3.1-64)	0.174
Варијаблите се изразени во минути со стандардна девијација и со ранг од-до во заграда исто така во минути, <i>P</i> -п-п вредност помала од 0.05 зборува за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите			
ТРА транс радијална артерија, ТФА транс феморална артерија, ЕКГ електрокардиограм			

Табела 3. Времето е скоро еднакво помеѓу двете групи

Времето на изведување на интервенцијата има тренд да биде пократко кај радијалната група, иако таа разлика статистички сеуште е незначајна. Мнозинството од ТРА групата, повеќе од половината пациенти, покажуваат време на флуороскопија од 6 минути, слично како и ТФА групата каде половината интервенции се завршени за 6 минути флуороскопско зрачење. Главната критика за користењето на радијалната рута при интервенциите за СТЕМИ е пролонгирањето токму на факторот време. Како што веќе истакнав нели “времето е мускул” [4,15].

3.3.1 Време на интензивна нега и време на хоспитализација

Хоспитализацијата кај миокардниот инфаркт е од особен клинички, системски и економски значај. Интересен е податокот за разликите во времето на хоспитализација и времето поминато во интензивна нега (ЕИКН). Кај групата со радијален пристап најголемиот дел, 90% од пациентите поминале еден ден, додека за 8.3 % пациенти било потребно два дена интензивно лекување, само за 1.7% пациенти неопходни биле

повеќе од два дена интензивна нега. Феморалната група се карактеризира со дводневен престој во интензивна на мнозинството од пациентите, дури 75%, додека еднодневно интензивно лекување добиле 12.6% од пациентите. Резултатите јасно ни укажуваат на пролонгираниот престој во ЕИКН за феморалната група. Понатаму, дури 12.4% од пациентите биле повеќе од два дена во единицата за интензивна коронарна нега.

Вкупната хоспитализација исто така е значително пократка кај ТРА групата. Тие пациенти биле до 3 дена хоспитализирани (ранг од 2 до 5 дена) во значително мнозинство од 93.5%, наспроти хоспитализација од 4 дена (ранг од 3 до 6 дена) кај (58%) мнозинство од ТФА групата. Во феморалната група 25% од пациентите биле хоспитализирани средно 5 до 8 дена) додека 16% повеќе од 6 дена со максимум од 28 дена кај поединци. Кај радијалната група само околу 6% биле хоспитализирани повеќе од 5 дена со максимум од 24 дена кај ретки поединци, што е значително пократко време на хоспитализација, наспроти ТФА.

3.4 Клиничко следење

Комплетноста на клиничкото следење во тек на првите 30 дена беше сто процентна, сите пациенти беа достапни на првата контрола, додека за период од 180 и 365 дена беа контактирани 95% од испитаниците, подеднакво од двете групи. Клиничкото следење на пациентите беше направено со пополнување на предвидениот Прашалник за ова иследување, по пат да директно интервју при преглед или телефонски контакт и проверено по пат на контрола на записите во базата на податоци на Клиниката. Наодите од статистиката поврзана за податоците вклучени во мајорните клучни точки, како што е податокот за смрт, крвање, хоспитализација, повторна интервенција, повторен инфаркт, мозочен удар подетално се прикажани подолу во табели.

Податоците од прашалникот кои се однесуваат врз симптомот на градна болка, подносливоста на напор, резултатите од електрокардиограмот, коронарниот стрес тест и ехокардиографијата, како и податоците за медикаментите се прецизно проверени и комплетирани со користење на системот за евиденција на прегледите кој како база на податоци е достапен на клиниката. Со помош на оваа алатка за пребарување постигнат е нискиот процент на загуба од клиничко следење на вкупната кохорта.

Податоците добиени од клиничкото следење нотирани во прашалник, допринесоа за неколку интересни опсервации. Најчестата потешкотија на која се жалат пациентите е градната болка и тоа неповрзана со напор. При првата контрола, овие поплаки се присутни кај скоро половината од пациентите во двете групи. По 180 дена состојбата е коренито сменета, бележиме само 15% од пациентите кои се жалат на градна болка овој пат поврзана со напор. Воглавно сите точки од прашалникот се чести во првите 30 дена за по 180 дена да исчезнат. Во понатамошниот тек на клиничкото следење податоците се навистина хомогени и изедначени помеѓу групите по однос на новите смртни случаи и новите мајорни кардиоваскуларни настани.

Најчестото забележано крвање е крвавењето од нос во обете групи. Тоа не е мајорно крвање, нема клиничко значење но поради непријатноста што ја создава го забележавме кај 27% од пациентите. Фреквенцијата на цереброваскуларен инсулт било хеморагичен, било исхемичен, беше ниска во обете испитувани групи и секако, е дел од кумулативниот МКН скор заедно со другите чинители. Имено, ре инфарктот, повторниот инфаркт, има неколку експресији. Тоа е повторен инфаркт заради оклузија или стеноза на веќе третираната артерија при индексниот инфаркт, како и повторен инфаркт на сосема друго место на друга артерија. Тие сепак се нотирани како една варијабла ре инфаркт, што исто така беше со ниска стапка по првата година на следење. Опсервациите се рамномерно присутни во двете групи и може да се смета дека се

однесуваат на комплетната кохорта на пациенти со интервенција поради СТЕМИ. Тие само во одредени случаи имаат специфики за испитуваните групи и тоа во првите 30 дена од следењето.

Минорните компликации поврзани со пристапот се следат во двете групи во низок процент мерено на 30 дена. Податокот за болка, оток и модринка на раката е карактеристична кај пациентите со радијален пристап кај 7% проценти од сите ТРА испитаници. Додека, поплаката за нелагодност при одење, болка и оток во препоната се појавува во феморалната група со фреквенција од 9%. Веќе на 180 дена поплаките од овој тип не се присутни.

Ехокардиографското иследување е направено кај повеќето од испитаниците интрахоспитално. Мнозинството од двете групи имаат ехокардиографска контрола во тек на едногодишното следење. Во наодите отсуствува разлика во поглед на ЛВ аневризма, редукција на истисната фракција и зголемувањето на димензиите на левиот вентрикул (ЛВ) како доцни компликации по инфаркт. Ниско нормалната ежекциона-истисна фракција од 45 до 60 % беше најчестиот наод и во двете испитувани групи.

Податоците од испитуваните групи по однос на коронарниот стрес тест (КСТ) не постигнаа статистички значајна разлика. Сепак морам да истакнам, дека низок процент од испитаниците имаат функционално тестирање со КСТ во првите 6 месеци, нешто повисок околу 70 % до крајот на една година од клиничкото следење. По тестирањето најчесто беше недоволно оптоварување и не конклузивен наод околу 35% од пациентите, 18% граничен наод и кај 31% уреден наод. Додека кај 16% од пациентите КСТ даде патолошки наод. Многу поголемо влијание врз валидноста на наодот и врз самиот наод имаа сосем други фактори различни од артерискиот пристап при СТЕМИ и иследувањето со КСТ не ни даде резултати кои специфичниот се поврзани и се разликуваат помеѓу испитуваните групи.

Повторна коронарографија е направена кај 73% од вкупниот број на испитаници, поради позната не инфарктна стеноза, патолошки КСТ или градна болка. По однос на податокот за градна болка, во првите 30 дена, присутна кај 36% од испитаниците, и тоа најчесто со барем уште една стеснета артерија. Интересно е тоа што кај оние со повторна коронарографија, без оглед дали завршила со интервенција и поставување на нов стент или со наод дека се е во ред и дека треба да се продолжи само со лекови, симптомот на градна болка е сериозно намален на 5% од следењето во првите 180 дена, повторно униформно низ групите. Овде морам да нагласам дека кај сите пациенти втората елективна интервенција беше изведена низ радијален пристап, поради преферирање на пациентите но и на операторите, и воедно тоа беше стратегија за елективни пациенти, во лабораторијата за интервентна кардиологија при Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје. Ниту еден пациент не истакна дека би сакал пристап

преку препоната, без оглед на тоа дали имал минорно крвање од раката при првата интервенција за СТЕМИ. Преференција за радијален пристап беше сосем јасно присутна кај сите пациенти.

По однос на медикаментозниот третман, имаме повторно униформност помеѓу групите, но наодот за атхеренција, придржување кон препорачаниот медикамент во главно зависи од немедицински причини.

Можеме да забележиме дека интрахоспитално препорачаните медикаменти се во согласност со препораките, како и тие дадени при првата контрола по хоспитализацијата за СТЕМИ. Атхеренстоа на пациентот кон редовно земање на препорачаните лекови е на ниво од 90% во тек на првите 180 дена. Намалување во атхерентноста настанува во вторите 180 дена, кога на пациентите поради ограничување од здравствените власти не им е препишан клопидогрел и истовремено статинот е исклучен или намален, што отстапува од препораките за секундарна превенција на кардиоваскуларни случувања. Меѓутоа оваа опсервација е надвор од фокусот на ова истражување и не влијае врз истражувањето поради тоа што се бележи како униформна помеѓу групите.

3.5 Секундарни клучни точки

Н = 5419 СТЕМИ интервенции				
Мајорни Кардиоваскуларни Настани	ТРА 4048	ТФА 1371	OR (95% CI)	P
Во првите 30 дена				
Ре инфаркт	16 (0.4%)	8 (0.6%)	0.63 (0.37-1.72)	0.241
Ре интервенција	24 (0.6%)	7 (0.5%)	0.91 (0.71-1.34)	0.297
Срцева слабост	12 (0.3%)	15 (1.1%)	0.34 (0.11-1.42)	0.075
Мозочен удар	32 (0.8%)	8 (0.6%)	0.61 (0.32-1.43)	0.345
Варијаблите се изразени во број и во процент во заграда, од вкупниот број на групата во колоната, OR Odds Ratio (95%CI) Confidence Interval, P-пе вредност помала од 0.05 за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите				
ТРА транс радијална артерија, ТФА транс феморална артерија, (TVR target vessel revascularization) Ре интервенција				

Табела 4. Секундарни точки освен мајорните крвавења во тек на триесет дена

Н = 5419 СТЕМИ интервенции				
Мајорни Кардиоваскуларни Настани	ТРА 4048	ТФА 1371	OR (95% CI)	P
Во 1 година следење				
Ре инфаркт	109 (2.7%)	33 (2.4%)	0.53 (0.17-1.12)	0.061
Ре интервенција	24 (0.6%)	53 (3.9%)	0.67 (0.21-0.89)	0.057
Срцева слабост	97 (2.4%)	44 (3.2%)	0.76 (0.51-1.40)	0.132
Мозочен удар	36 (0.9%)	12 (0.9%)	0.84 (0.74-1.21)	0.718
Варијаблите се изразени во број и во процент во заграда, од вкупниот број на групата во колоната, OR Odds Ratio (95%CI) Confidence Interval, P-пе вредност помала од 0.05 за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите				
ТРА транс радијална артерија, ТФА транс феморална артерија, (TVR target vessel revascularization) Ре интервенција				

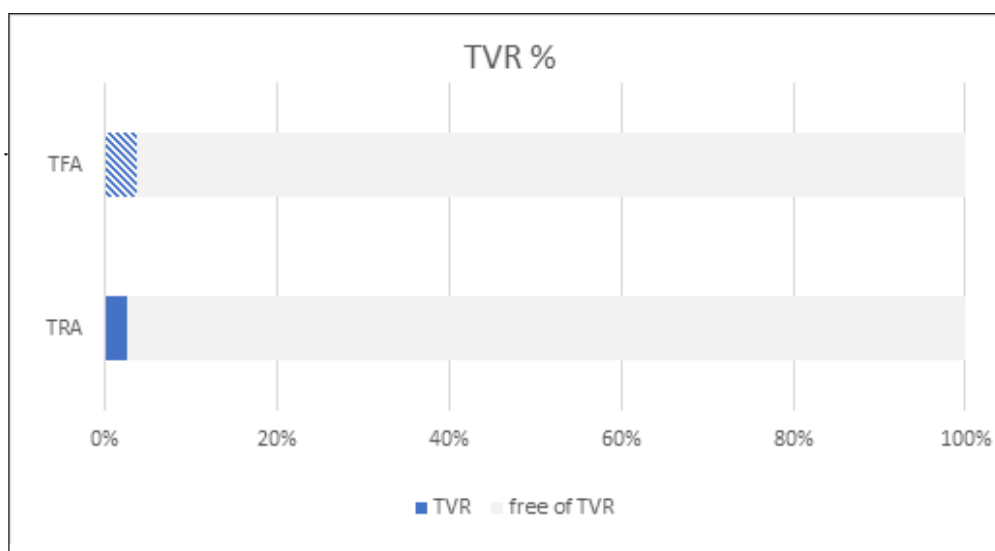
Табела 5. Секундарни точки освен мајорните крвавења во тек едногодишното клиничко следење

Секундарните точки од кои се изземени крвавењата се во главно изедначени помеѓу групите. Единствено ратата на ре инфаркт покажува тренд во полза на радијалната стратегија, но разликата не достигнува статистичка значајност.



Графикон 6. Ре-инфарктот е двојно почест кај феморалната група

Двојно поголемата стапка на ре инфаркт од 2.4% кај Феморалната наспроти 1.2% кај радијалната група не успеа да достигне статистичка значајност во разликата $p=0.61$. Сметаме дека наодот е случајно во полза за радијалната група но е со премногу ниска фреквенција за да може да постигне статистички значајно - p - и укажува на можен тренд но не и на дефинитивна разлика помеѓу групите.



Графикон 7. Ниска фреквенција на повторната реваскуларизација на инфарктната артерија (TVR)

Кај пациентите со стеснувања над 75% на други коронарни артерии покрај инфарктната артерија на која е интервенирано, им беше препорачана повторна коронарографија за решавање на таа друга болна артерија во тек на првите 6 месеци. Овие пациенти заедно со пациентите со симптоми и знаци за исхемија го чинат мнозинството односно 67% од вкупниот број кои добиле повторна коронарографија. Кај триесетина проценти воопшто не е направена повторна коронарографија но во отсуство на знаци за исхемија, или за сомнение за исхемија не постоела ниту клинички оправданост за повторна коронарографија. Тоа внесува значајна доза на влијание врз добиените проценти поради што внимателно ги интерпретирав. Сепак забележавме многу ниска стапка на повторна интервенција на веќе еднаш интервенираната инфарктна артерија и тоа 0.5% во двете групи во првите 30 дена и 2.7% кај ТРА и 3.8% кај ТФА групата по една година. Не постои статистички значајна разлика помеѓу групите. Она што сакам да го истакнам е дека процентот на ре интервенција на инфарктната артерија е поволан и низок во вкупниот број на интервенции за СТЕМИ на Клиниката.

Забележавме дека компликациите секоја посебно имаат ниска фреквенција на појавување и така засебно не чинат поголема статистичка разлика помеѓу групите. Додека здружени кумулативно во скор на Мајорни несакани настани со мајорните крвавења и со смртноста, создаваат варијабла која е клинички релевантна, погодна за статистичка обработка со доволна резолуција да детектира значајна разлика помеѓу групите. Стапката на мајорни кардиоваскуларни настани покажа статистички значајна разлика во полза на ТРА групата.

3.6 Крвањење

Крвањењето е еден од најзначајните наоди од ова истражување. Особено мајорното крвањење поврзано со пристапот има исклучителен клинички и статистички значај. Пациентите поради радијалниот пристап имаат десеткратно помала шанса за крвањење. Наодите укажуваат на силна поврзаност на крвањењето со морталитетот. Најдовме висок процент на пациенти кои крвавеле помеѓу пациентите со смртен исход.

Крвањење	N = 5419 СТЕМИ интервенции			
	ТРА 4048	ТФА 1371	OR (95% CI)	p
Мајорно Крвањење поврзано со пристапот	28 (0.7%)	99 (7.2%)	0.11 (0.03-0.41)	0.001
Мајорно Крвањење Не-поврзано со пристапот	77 (1.9%)	28 (2.0%)	0.91 (0.43-2.41)	0.317
Мајорно Крвањење Вкупно	105 (2.6%)	127 (9.3%)	0.29 (0.13-0.72)	0.014
Минорно крвањење	304 (7.5%)	112 (8.2%)	0.59 (0.37-3.12)	0.414
Крвањење вкупно	409 (10.1%)	239 (17.4%)	0.64 (0.16-0.89)	0.021
Варијаблите се изразени во број и во процент во заграда, од вкупниот број на групата во колоната, OR Odds Ratio (95%CI) Confidence Interval, P-пе вредност помала од 0.05 за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите				
ТРА транс радијална артерија, ТФА транс феморална артерија,				

Табела бр. 7. Детали за крвањењата помеѓу групите

Од 28 пациенти кои крвавеле поради пристапот во ТРА групата 6 пациенти починале или секој петти пациент кој крвавел починал. Додека во ТФА групата од 99 пациенти кои крвавеле поврзано со пристапот 77 пациенти починале што претставува значајно мнозинство, односно во ТФА групата секој четврти пациент кој крвавел преживеал. Тоа е навистина висока стапка на смртност во групата на пациенти кои крвавеле. Уште повеќе мотивирани продолживме да анализираме.

Со цел да не ги занемариме и сите останати мајорни крвањења, меѓу кои е можно да се крие и крвањење поврзано со пристапот направивме засебна анализа.

ТРА	умрени	живи
Без мајорно крвање 3943 (97.4%)	80 (2.0%)	3863 (98.0%)
Мајорно крвање 105 (2.6%)	78 (74.3%)	27 (25.7%)
Вкупно ТРА 4048	158 (3.9%)	3890 (96.1%)

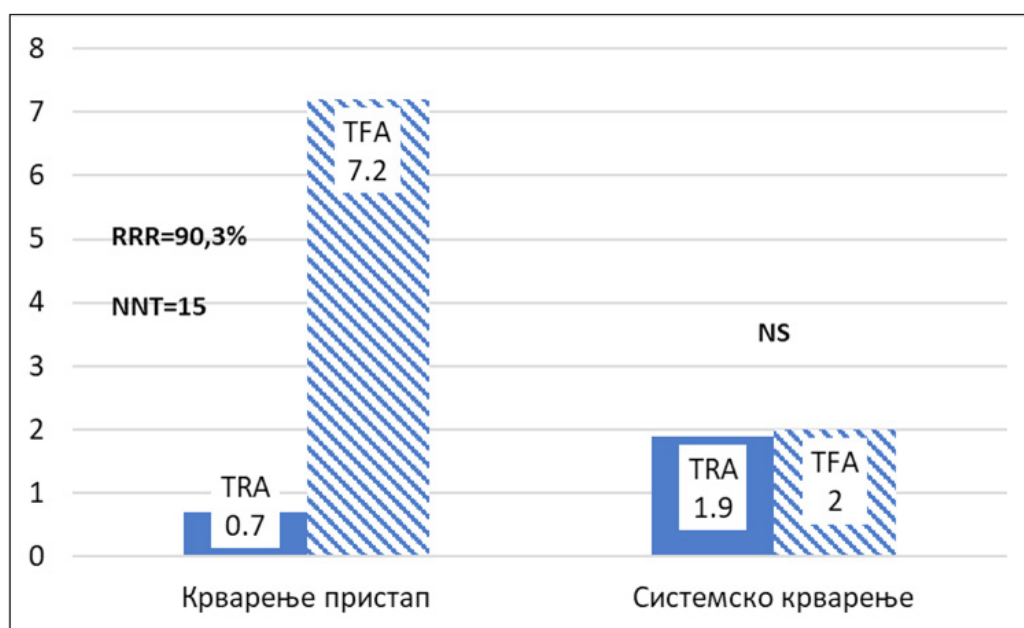
Табела 8. Група ТРА, mortalitet и вкупно мајорно крвање

ТФА	умрени	живи
Без мајорно крвање 1244 (90.7%)	23 (1.8%)	1221 (98.2%)
Мајорно крвање 127 (9.3%)	92 (72.4%)	35 (27.6%)
Вкупно ТФА 1371	115 (8.4%)	1256 (91.6%)

Табела 9. Група ТФА mortalitet и вкупно мајорно крвање

По наодот од деталната анализа можеме да забележиме дека крваењето е силно поврзано со смртниот исход и во двете групи претставува животозагрозувачка компликација кај пациентите со СТЕМИ. Седумдесет проценти од пациентите што крваеле починале наспроти минималните 1.8% починати пациенти кои не крваеле. Крваењето поради пристапот низ феморалната артерија е факторот што ја менува статистиката во полза на радијалниот пристап. Во полза на радијалната стратегија процентот (2.6 наспроти 9.3) па дури и апсолутниот број (105 наспроти 127) на пациенти кои крваеле е помал наспроти феморалната стратегија. Разликата ја создава петкратно почесто вкупно мајорно крвање, и десеткратно почесто крвање од пристапот кај пациентите со феморална наспроти радијалната стратегија за артериски пристап.

Легенда. NNT- Number Needed to Treat, RRR -Relative Risk Reduction



Графикон 8. Крвавењето поврзано со пристапот е значаен фактор во полза на TRA

Нискиот процент на крвавења поврзани со пристапот од рака наспроти пристапот од артериите на ногата доведува до 90% помал релативен ризик за крвавење. Со промена и употреба на радијалната наместо феморалната артерија кај секои 15 пациенти превенираме еден случај на сериозно мајорно крвавење кое е животозагрозувачка состојба во услови на акутен миокарден инфаркт. Со други зборови од сто пациенти сработени радијално ќе имаме полза од шест тешки крвавења помалку. Интересно е да се одбележи дека разликата во полза на радијалната група се формира во првите денови, до точката за следење од 30 дена.

Истовремено промената на пристапната артерија не ги менува ризиците за системско крвавење кај овие пациенти. Системското крвавење е генерално кај сите СТЕМИ пациенти присутно со стапка од 2% поради силниот антикоагулантен и анти агрегационен режим со кој се лекуваат овие пациенти, без оглед од каде сме пристапиле за интервенцијата.

Мајорното крвавење како дел од кумулативните мајорни кардиоваскуларни настани претставува водечка причина за разликата во корист на радијалната стратегија јасно покажана во првите денови. Оваа разлика се одржува во тек на едногодишниот период на следење.

3.7 Примарни клучни точки

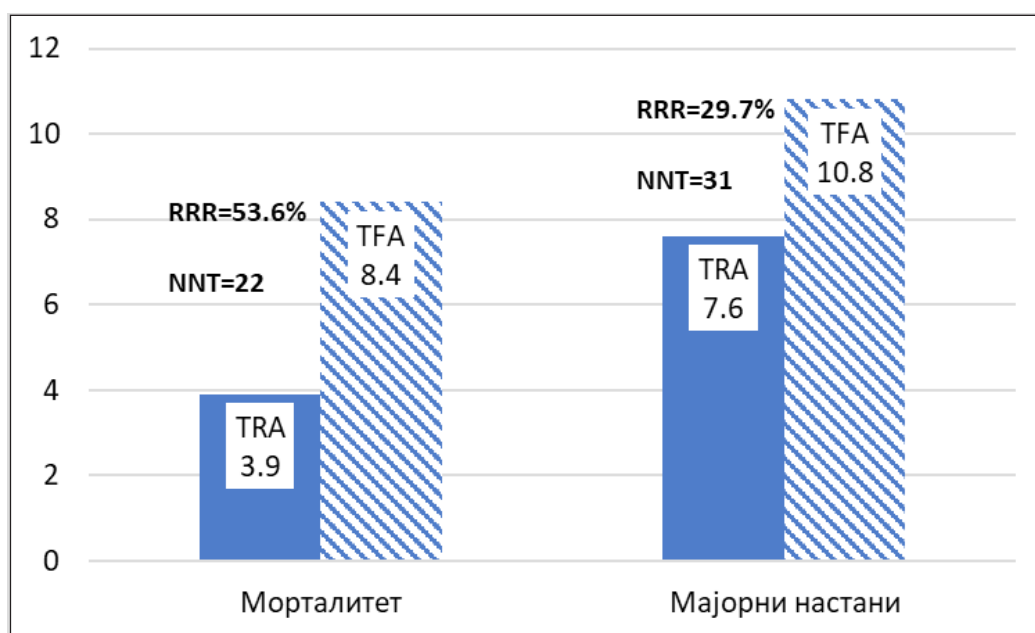
Примарни клучни точки	N = 5419 СТЕМИ интервенции			
	ТРА 4048	ТФА 1371	OR (95% CI)	P
во 30 дена МКН	308 (7.6%)	148 (10.8%)	0.61 (0.32-0.85)	0.001
во една година МКН	467 (11.6%)	229 (16.7%)	0.52 (0.24-0.74)	0.001
во 30 дена смртност	158 (3.9%)	115 (8.4%)	0.70 (0.22-0.86)	0.001
во една година смртност	251 (6.2%)	155 (11.3%)	0.49 (0.21-0.75)	0.001
OR Odds Ratio (95%CI) Confidence Interval, P-пе вредност помала од 0.05 зборува за статистички значајна разлика помеѓу варијаблите				
ТРА транс радијална артерија, ТФА транс феморална артерија, (MACE major cardiovascular events) МКН Мајорни Кардиоваскуларни Настани				

Табела 9. Примарни клучни точки за клиничкиот исход

Примарните точки за исходот од СТЕМИ интервенцијата ги споредивме за периодите на клиничко следење од 30 дена и една година. Резултатите покажаа значително подобар исход кај радијалната наспроти феморалната стратегија во првите 30 дена. Во периодот на едногодишно следење, по иницијалните 30 дена, честотата на нови Мајорни кардиоваскуларни настани беше изедначена и тоа со стапка од 4.2% за ТРА и 5.9% кај ТФА. Значајно е да се истакне дека предноста на ТРА од првите денови перзистира на долготраен рок. Бројот на новите мајорни несакани настани по 30 дена не зависи од пристапот при интервенцијата, туку зависи од други клинички значајни фактори еднакви за двете испитувани групи.

По однос на морталитетот, бележиме двојно помала стапка кај радијалната група споредено со феморалната во првите триесет дена. Оваа разлика се одржува и по една година на клиничко следење. Резултатот има тежина од 90 проценти статистичка моќ за детекција на разликата од исходот помеѓу групите.

Легенда. NNT- Number Needed to Treat, RRR -Relative Risk Reduction



Графикон 9. Намалување на релативниот ризик кај ТРА групата

Споредбата на морталитетот е во полза на радијалната стратегија. Бележиме редукцијата на релативниот ризик за смрт од 53%, односно ризикот е преполовен. Анализата покажува дека сме постигнале 4.5% редукција на апсолутниот ризик за смрт (ARR absolute risk reduction). Пресметките на ризикот за тоа колку пациенти треба да третираме за да го видиме бенефитот, се силно во полза на ТРА. Едноставно, со елегантен премин од феморален кон радијален пристап на секои 22 пациенти имаме добивка од еден човечки живот. Интерпретирано поинаку, тоа значи дека на сто радијални наместо феморални СТЕМИ интервенции дополнително спасуваме по 4 до 5 животи.

Мајорните кардиоваскуларни настани како кумулативна варијабла се исто така сериозно намалени во полза на радијалната стратегија. Овде бележиме 3.2 проценти редукција на апсолутниот ризик за мајорен настан. На секои 31 пациент сработен по радијалната стратегија, сме успеале да превенираме еден мајорен кардиоваскуларен настан. Релативниот ризик е редуциран за триесет отсто.

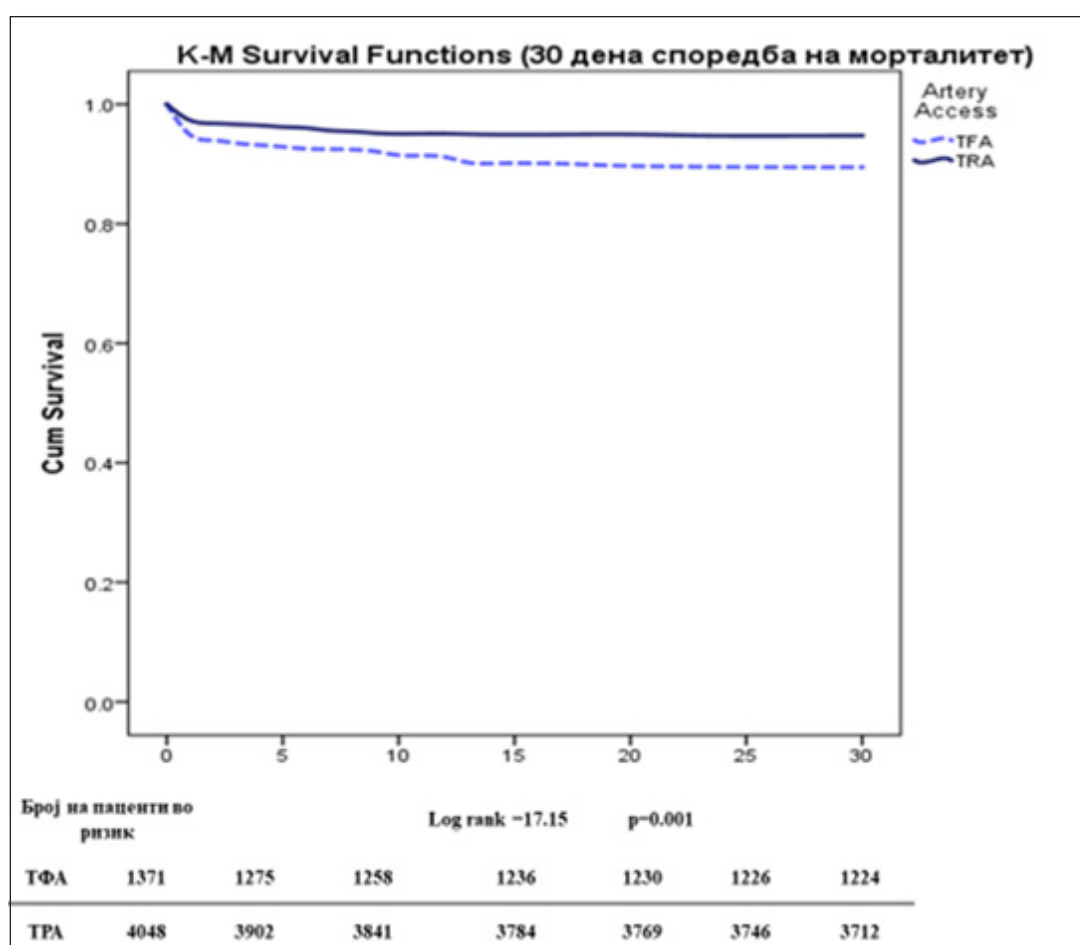
3.8 Анализа по скорирање во складни парови

Со оглед на големото клиничко значење на примарните точки на ова истражување како и големиот број на испитаници, статистичката моќ за детектирање на разликите помеѓу групите е голема. Сепак со цел двојно да ги провериме нашите наоди направивме сурогат на рандомизацијата со анализа на складни парови или Propensity Score Matching (PSM) и ги повторивме истите статистички операции. Анализата на скорирани складни парови го редуцираше бројот на групите на 1124 пациенти во секоја од нив. Складните парови - Propensity Score Matching- се користат често за анализа на добиените резултати во регистри или поголеми кохорти селектирани без рандомизација со цел да се селектираат парови на складни испитаници 1 наспрема 1 од секоја група, со приближни базични карактеристики и изедначени ризици со цел да се зголеми објективноста на споредбите помеѓу групите. Со скорирање на слични парови и формирање на хомогенизирани групи се редуцира примерокот со исклучување на базично различните испитаници. За возврат во анализата се добива димензија на рандомизираност во селекција на пристапот со цел да се зголеми објективноста во интерпретацијата на добиените резултати.

Резултатот на споредбата на складните групи беше очекуван, како една потврда на наодите на вкупниот број на испитаници без Propensity Score Matching методата. Наодот е скоро идентичен и тоа по примарните точки на истражувањето, морталитет, мајорно крвање и мајорни несакани кардиоваскуларни настани.

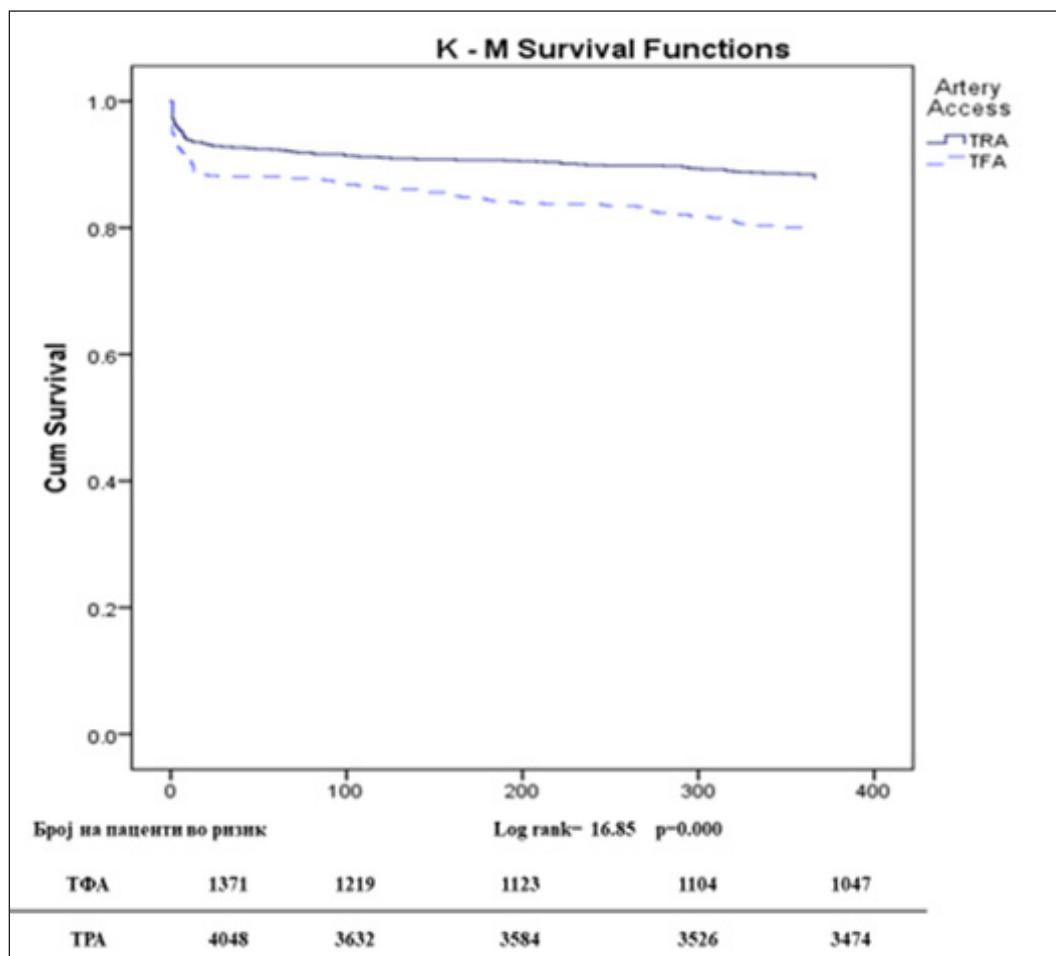
3.9 Криви на преживување

За појасна презентација формиравме Каплан-Маерови (Kaplan-Meier Survival Function) криви на преживување односно криви на отсуство на мајорен настан и криви на функцијата на ризик (Cumulative Hazard Function). Креирав криви со Propensity Score Matching селекцијата и без неа за вкупниот број од 5419 испитаници. Кривите на преживување ја прикажуваат најдената појава на настанот во тек на времето додека кривите на кумулативен ризик служат за предвидување на ризикот за случување на настанот во одредена точка во времето.



Графикон 10. Каплан-Маерови криви според функцијата на преживување во првите триесет дена за вкупниот број од 5419 пациенти

Кривата на преживување се одвојува уште првиот ден во полза на радијалната ТРА група, наспроти феморалната ТФА група и тоа со статистички значајна разлика. По петнаесеттиот ден кривите се одвоени и паралелни што укажува на еднаков број на нови настани во тој период.

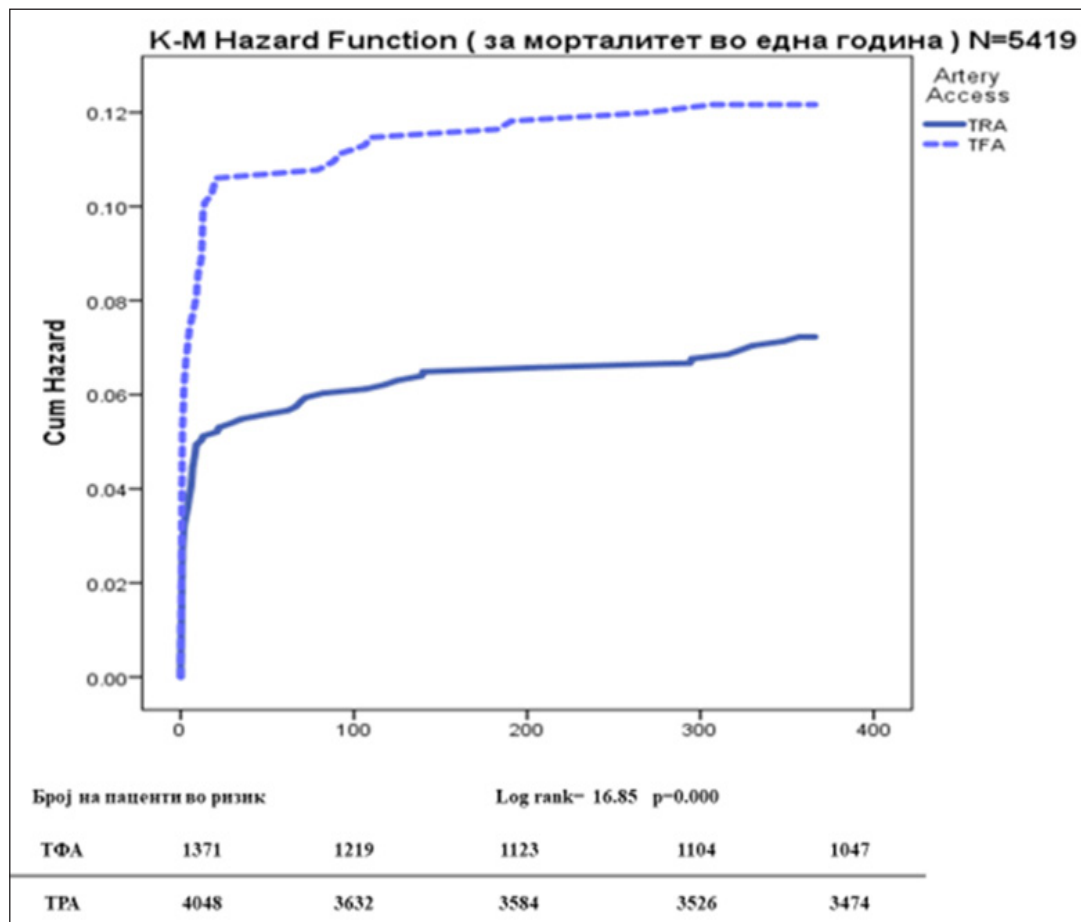


Графикон 11. Каплан-Маерови криви според функцијата на преживување во тек на една година за вкупниот број од 5419 пациенти

Во тек на едногодишното следење кривата на преживување е паралелна, но одвојувањето во првите денови се одржува. Бележиме приближен број и пропорција на нови смртни настани, по првите 30 дена, помеѓу групите во тек на следењето. Кривите остануваат одвоени и со статистичка сигнификантност од висок степен го потврдуваат иницијалниот бенефит во полза на ТРА групата, во тек на следењето од една година. Комплетноста на клиничкото следење за овој период е уште еден фактор кој ја зголемува вредноста на наодот од статистичките анализи.

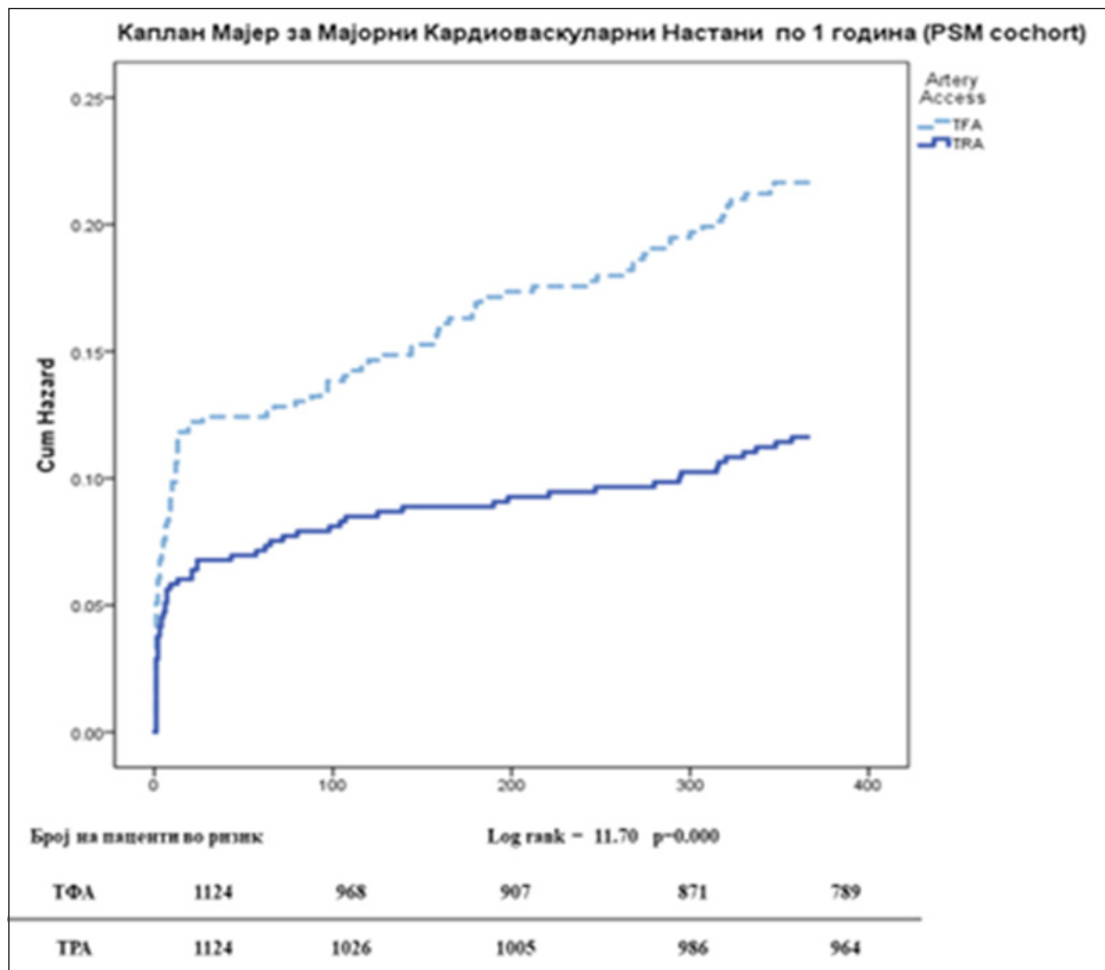
Функциите на кривите на секоја од групите се споредени со статистичките методи на Мантел и Кокс (Log Rank, Mantel-Cox) за споредба на за Лог-ранк функциите. Резултатот од 17.15 на лог-ранк за 30 дена и лог-ранк од 16.85 по една година со статистички значајно “p” помало од 0.001 зборува дека разликите не се случајни туку дека има сериозна причина за нивното раздвојување. Добиениот скор неколкукратно ја надминува предодредената лог-ранк вредност од 3.84 за значајна разлика.

Ако ги анулираме првите 30 дена и кривите започнеме да ги следиме од нула, бидејќи се паралелни, тие нема доволно статистички значајно да се разделат во тек на една година, но не се ниту вкрстуваат така што бенефитот постигнат во првите денови перзистира и по една година, без тренд за изедначување.



Графикон 12 . Кривите на Ризикот за смртен исход за вкупната кохорта

Статистичката обработка со Каплан-Маеровиот метод и конструирањето на криви овозможува пластично и јасно да ги прикажеме и предвидувањата за ризикот со помош на функцијата на кумулативен ризик (Cumulative Hazard Function).

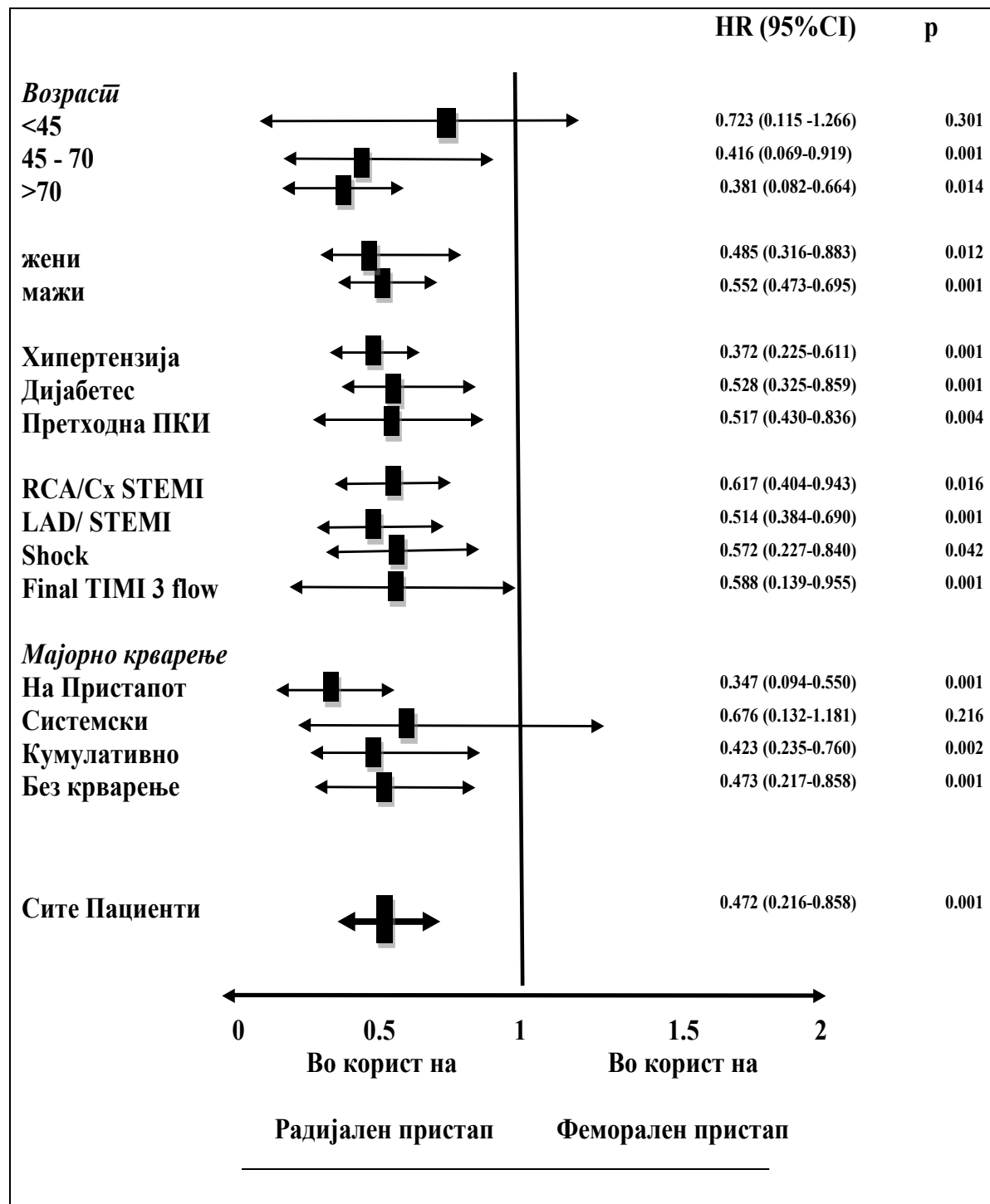


Графикон 13. Кривите на Ризикот за PSM селекцијата

Скорирањето во складни парови не ги измени Каплан-Маеровите графикони за прикажување на преживувањето ниту пак за ризикот. Од друга страна, кривите за ризик “Cumulative Hazard Function” се разликуваат во споредба со кривите за преживување, “Cumulative Survival Function” се разликуваат во појдовната точка на приказот на графиконот како и во функцијата според која се конструирани во зададеното време. Според методот на Каплан и Маер кривата преживување се конструира со нотирање на случаите на исходот кој се прикажува, на пример морталитетот, во однос на времето во кое се случила смртта за секој случај поединечно и потоа се исцртува крива која ги спојува настаните. Кривата започнува од 100 проценти и опаѓа соодветно на порастот на стапката на случување на настанот, во тек на времето на следење.

За функцијата на кумулативен ризик според Каплан и Маер, се користи пресметување за веројатноста да се случи настанот кај оние испитаници каде не се случил во секоја од точките на времето на следење. Затоа кривата започнува од нула проценти, и има нагорен тек соодветен на фреквенцијата на настанот кој се прикажува. Со тек

на време веројатноста односно ризикот за секој од испитаниците кој немал настан се зголемува. Доколку испитуваме морталитет, оваа функција ја прикажува веројатноста, односно ризикот, за смрт кај преостанатите испитаници по одредено време. На пример во почетокот ризикот е во силен пораст додека по 100 дена ризикот е во релативно плато.



Табела 10. Форестов Плот. Споредбата по подгрупи и во целина за морталитет е во полза на радијалниот наспроти феморалниот пристап

По поделбата во подгрупи радијалниот пристап перзистира како независен предиктор за отсуство на настан како и за преживување по една година следење. Кај пациентите со радијалниот пристап од најчестата возрасна подгрупа од 45 до 70 години ризикот за смртен исход е намален за половина. Додека кај највозрасните пациенти со радијалниот пристап, бенефитот во намалување на ризикот за смртен исход е уште поголем, односно ризикот е намален за 65% во однос на сениорите со феморална стратегија на пристапот. Пациентите со хипертензивна болест имаат 70% намален релативен ризик доколку им се пунктира помалата радијална артерија. Кај пациентите со дијабетес мелитус бенефитот во намалување на ризикот е статистички значаен. Во подгрупата за полова припадност, ризикот за смртен исход е двојно редуциран и тоа нешто по изразено за женскиот во однос на машкиот пол. Кај подгрупата со мајорно крвање од пристапот, редуцирањето на ризикот за смртен исход е седумкратно, додека за подгрупата со системско крвање ризикот е изедначен. Вкупниот ризик кај сите пациенти од сите подгрупи е намален за 53 проценти.

4. Дискусија

Резултатите од истражувањето на исходот кај пациентите третирани на Клиниката ја потврдува хипотезата дека со едноставна промена на стратегијата за артеријски пристап, може да се постигне значително намалување на морталитетот и редукција на компликациите по СТЕМИ интервенцијата. Податоците од анализата на Регистарот покажаа дека трансрадијалниот наспроти трансфеморалниот пристап е асоциран со пониска стапка на мајорни несакани настани, исклучително пониска стапка на мајорно крвање и последователно пониска стапка на морталитет.

Ова истражување претставува регистарска студија на материјал од Одделот за интервентна кардиологија при Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје, од голем волумен на интервенции кај пациенти поради акутен миокарден инфаркт. Во неа се вклучени 5419 пациенти третирани во акутната фаза на СТЕМИ, во период од осум години.

Испитаниците се поделени во две групи според стратегијата на артериски пристап за перкутана коронарна интервенција. Групите се споредени по однос на планираните примарни точки од резултатот на интервенцијата. Двете испитувани групи се хомогени, складни, според базичните карактеристики, ризиците и клиничката презентација при инфарктот поради што се погодни за споредба. Ваквата хомогеност се чини дека се должи на големиот број на испитаници, со што се овозможува пореален увид и помоќна детекција на разликите и особините на пациентите. Па така најчесто пациентот кој доаѓа да му помогне во акутната фаза при СТЕМИ е од машки пол, 56 години, со најмалку еден ризик фактор, најчесто никотинизмот. Во феморалната група поретко е нотирана хиперлипидемијата во однос на радијалната, што побудува дискусија. Мислам дека овде станува збор за ризик фактор кој има лимитирано значење и неговото нотирање едноставно зависи од тоа колку популацијата па и матичните доктори се осврнувале на липидите, ги тестирале пациентите кога кај нив немало болест. Во поскоро време, постои тренд во општеството кон тестирање на липидниот статус, здрава храна и слично, па така можеме да го објасниме отсуството на тој податок во зададениот период. Поради тоа во радијалната група која се однесува на пациенти од поскор датум, поради општествената свест која се повеќе се осврнува кон здравите навики и живот, едноставно податокот за мастите во крвта бил почесто на располагање при приемот на пациентот. Не можам да

прифатам дека е реално пациентите кои сме ги интервенирале низ артеријата на ногата да имаат поретко хиперлипидемија споредено со пациентите во радијалната група. Впрочем радијалните, со почеста хиперлипидемија, имаат подобар исход, што исто така нема нити поврзаност ниту реална условеност. Слично на тоа фамилијарната оптовареност за коронарна болест, фамилијарната историја, бележи различен тренд помеѓу групите, но без статистички значајна разлика.

Од базичните карактеристики проминара разликата помеѓу групите во пропорциите на претходни коронарни интервенции. Забележаната разлика по однос на овој податок, мислам дека се должи на се поголемиот број на пациенти со тек на годините кои имале интервенција поради коронарна болест. Нашиот центар како најстар и најголем по волумен, заедно со останатите помали центри во државата, значително го зголемивме бројот на стентирани пациенти во последниве години. Поради тоа во понатамошниот период се почесто ќе се среќаваме со претходно стентирани пациенти во различни групи на истражувања. Претходната коронарна интервенција, во некои студии идентификувана како ризик фактор, беше почеста во радијалната група, а ние и покрај тоа, бележиме подобар исход кај ТРА наспроти ТФА. За разлика од овие студии, во нашите резултати, претходната ПКИ, не претставува модифицирачки нити независен ризик фактор кој би влијаел на исходот [39,42].

Временската варијабла, доколку е пролонгирана, претставува докажан независен предиктор за лош исход. Во резултатите бележиме дека времињата кај нашата популација се складни во обете групи. Одредени истражувања сугерираат дека радијалната стратегија доведува до пролонгирање на временските варијабли. Ние не најдовме значајно пролонгирање на интервенцијата низ потешкиот радијален пат [4,15].

Ова можеби се должи на постапната транзиција и прифаќање на радијалниот пристап. Постапно од 2006 до 2009 радијалната стратегија ја прифативме како доминантна кај елективните пациенти. Дури потоа со стекнатото искуство и самодоверба радијалната стратегија ја етаблиравме како прв избор за пристап кај ургентните СТЕМИ интервенции [32,33].

Инаку во поглед на постигнатите временски варијабли можеме да воочиме дека е голем распонот, рангот, на времето за интервенција во двете групи, додека централната тенденција е складна и хомогена меѓу нив. Најниското време од прием до интервенција е реткост и потекнува од хоспитализирани пациенти во дневната болница кои немале СТ елевација на првиот електрокардиограм но во тек на опсервацијата се развила повторна и посилен болка. Следувал развој на СТ елевација или СТЕМИ, по што биле примени во интензивната нега и по неколку минути симнати во сала за интервенција. Сето тоа додека се наоѓале Клиниката интензивно опсервирани и веднаш хоспитализирани, поради што кај овие ретки поедини случаи забележаното време од прием до балон (door to balloon

time) е екстремно кратко. Најдолгите временски интервали до интервенција, зависат од одлагањето на болниот да се јави на лекар и покрај силната градна болка која ја чувствува, односно од свеста на јавноста и на поединецот посебно. Овој наод не обврзува да вложиме силен напор во едукација и подигнување на свеста за миокардниот инфаркт и можностите за лекување на социјално ниво. Обврзува за акција и унапредување на здравствениот систем за информации на јавноста, но и на матичните лекари и итната медицинска помош. Од резултатите по однос на времето на реакцијата на системот и времето од врата до интервенција, можеме да констатираме дека се во препорачаните рамки подеднакво во групите. За достапноста, брзина и квалитетот на интервенциите кај СТЕМИ, заслужни се сите членови на тимот од Лабораторијата за интервентна кардиологија и тимот на Клиниката во целина [59-63].

Од останатите податоци при интервенцијата, од значење се еднаквите пропорции за инфарктна артерија. Имено инфарктот поради блокада на артеријата ЛАД носи најголем ризик за морталитет во однос на блокада на другите коронарни артерии. Затоа нагласувам дека помеѓу групите, фреквенцијата на ЛАД инфарктот е еднаква и не претставува модифицирачки фактор.

Забележавме еднаков висок процент на поволен, ТИМИЗ проток по интервенцијата, што ни укажува дека стентирањето на инфарктната артерија во обете групи е еднакво успешно. Податокот за еднаквиот проток по стентирањето, потврдува дека пристапот не влијае врз успешноста на реперфузијата ниту врз успешноста на интервенцијата. Оттаму можеме да заклучиме дека подобрувањето на клиничкиот исход најверојатно зависи директно од спречувањето на компликациите со радијалниот пристап.

Од статистички аспект, во ова истражување се опфатени 5419 пациенти при што групата каде е користен феморалниот пристап е помала и брои 1371 пациенти додека радијалната брои 4048 пациенти. Бројот на испитаници овозможува статистичка моќна резолуција за да се детектира настан кој ретко се случува, како што е на пример смртниот исход, крвавењето и МКН. Забележаните стапки на морталитет и на мајорните несакани настани се ниски и апсолутната разлика помеѓу нив е едноцифрен број $ARR=4.5\%$ за апсолутната редукција на ризикот, но редукцијата на релативниот ризик е $RRR=53\%$. Додека нашето предвидување беше разлика на релативниот ризик од 25% [59,60]. Статистички гледано студијата покажа јасни, недвосмислени квантитативни показатели за квалитативната разлика во исходот помеѓу групите во полза на радијалната стратегија [55].

Со цел за систематски осврт на наодите од истражувањето повторно ќе бидат наброени зададените цели. Во дискусијата со поднаслови според секоја од целите, по ред, ќе бидат споредени наодите од оваа студија со наодите од литературата за да се коментираат и елаборираат можните причини за согласувања како и разлики меѓу нив.

Ги зададовме следните цели

1. Импактот на ТРА наспроти ТФА врз крвавечките компликации.
2. Влијанието на ТРА наспроти ТФА врз должината на хоспиталниот престој.
3. Детерминирање на факторите кои влијаат врз стапката на морталитет.
4. Влијанието на пристапот за интервенција врз ратата на мајорни кардиоваскуларни настани.

4.1 Крвавечки компликации на пристапот

Резултатите покажаа дека радијалната стратегија за пристап при интервенцијата кај пациентите со СТЕМИ е асоцирана со пониска појава на крвавечки компликации поврзани со пристапот. Импактот на ТРА спореден со ТФА е поволен и ги намалува компликациите десеткратно. Оттука се наметнува согледувањето дека радијалната стратегијата треба да биде прв избор на пристап за интервенција при СТЕМИ за да се намалат животозагрозувачките крвавечки компликации. Мора овде да нагласиме, дека системските крвавења, крвавечките компликации неповрзани со артериската пункција за пристап беа еднакви помеѓу групите. Сепак системскиот хеморагичен ризик заради моќните анти-коагулантни и анти-агрегантни лекови неможе да се разликува затоа што сме користеле различен артериски пристап. Тоа одново дава потврда за конзистентноста и веродостојноста на податоците [52,59].

Механизмите на поврзаност на крвавечките мајорни компликации со морталитетот се објаснуваат со неопходноста од прекин, на стандардната антикоагулациона и антиагрегациона терапија за СТЕМИ со цел да го контролираме појавеното крвавење. Прекилот на стандардните медикаменти од своја страна го зголемува исхемичниот ризик, односно ризикот за повторна миокардна исхемија и интраваскуларна тромбоза на веќе интервенираната артерија. Дури и помалото по степен крвавење поврзано со пристапот има влијание. Локалниот хематом во препоната при феморалниот пристап можно е да предизвика активирање на про-тромботичните патеки и активација на коагулационата каскада, со што влијае врз зголемување на исхемичниот ризик [22,60,63].

Со користење на радијалната стратегија на секои сто пациенти спречуваме шест крвавења или на секои петнаесет пациенти спречуваме едно мајорно крвавење од пристапот. Бројот од само 15 пациенти NNT за да има бенефит од транзицијата е сосема прифатлив, станува збор за елегантна промена која носи значителна корист. Истражувачите од студијата HORIZON AMI нашле четирикратно намалување на

кржавењата, додека кај нас забележавме десеткратно намалување на кржавењата радијално. Кај нив NNT бројот е 137 пациенти за да се спречи едно крвање додека кај нас е 15 пациенти. Разликата најверојатно се должи на употребата на бивалирудин во студијата наместо нефракциониран хепарин, кој го користевме ние. Сепак разликата во корист на радијалниот пристап е статистички значајна и во двете студии [12,23,47].

Во Британскиот регистар по анализа од над 480 илјади испитаници заклучиле дека редукцијата на апсолутниот ризик за крвање изнесува 5.3% . Во нашата студија редукцијата на апсолутниот ризик за крвање изнесува 6.8% [38,63]. Во својата мета-анализа Каподано заклучува дека постои редукција на релативниот ризик за мајорно крвање поврзано со пристапот за цели 40% кај радијалната група наспроти феморалната [7]. Кај нас редукцијата на релативниот ризик е 90%. Разногласието и различните проценти се должат на студии кои вклучуваат интервенции со други индикации освен СТЕМИ.

Нестабилната ангина и акутниот коронарен синдром имаат различна прогноза и медикаментозен режим во однос на СТЕМИ [28,64]. Исто така дефинициите за степенот на мајорно крвање се од студија до студија лесно различни [12,49]. Меѓутоа, како заеднички именител за сите истражувачи е дека со користење на радијалниот пристап постои сигнификантно редуцирање на крвечките компликации поврзани со пристапот за интервенција во подгрупата со СТЕМИ, со што се согласуваат и нашите наоди (табела бр. 7.) [50].

Во резултатите и табелите 7 и 8 кои се однесуваат на детална анализа на мајорното крвање, можеме да забележиме дека крвањето е силно поврзано со смртниот исход и во двете групи и претставува животозагрозувачка компликација кај пациентите со СТЕМИ. Крвањето поради пристапот низ феморалната артерија е факторот што ја менува статистиката во полза на радијалниот пристап. Можеме да забележиме дека мнозинството пациенти кои крвеле со степен на мајорна крвозагуба починале и во обете групи. Меѓутоа процентот па дури во нашата кохорта и апсолутниот број на пациенти кои крвеле е помал во радијалната наспроти феморалната група. По однос на првата точка од зададените цели, крвањето е очекувано поретко кога за пристап ја користиме помалата и полесно компресибилна радијална артерија. Рапортот од анализата на Британскиот регистар од 10 209 пациенти од кои 48% се ТРА, сугерира независна поврзаност на радијалната стратегија со пониска стапка на морталитет и пониска стапка на мајорни несакани кардиоваскуларни настани особено пониска стапка на мајорно крвање поврзано со пристапот (HR= 0.37; $p<0.01$) [63,64].

4.2 Траење на интензивната нега и на вкупната хоспитализација

Пациентите од ТРА групата имаат значително пократок хоспитален престој спореден со пациентите од ТФА групата. Забележавме најмалку еден ден пократок престој во Интензивната нега кај радијалните пациенти, што не е занемарлива разлика. Економскиот параметар за цената на чинење на 24 часа третман во интензивната коронарна нега никогаш не треба да го занемаруваме. Пократкото интензивно лекување дава ефект врз самодоверба и овозможува поскоро враќање во функција кај самиот пациент, што е од големо значење и ја подобрува прогнозата. По интервенцијата пациентите се веднаш мобилни, без посериозни ограничувања на движењето, можат веднаш од масата за интервенција да станат на нозе доколку им е пристапено преку артерија на раката наместо од ногата. Мобилноста влијае силно врз повеќе фактори но можеби најинтересен за понатамошна анализа е психолошкиот фактор на враќање на самодовербата на пациентот кој преживеал интервенција поради миокарден инфаркт. Повеќе автори се согласуваат дека пролонгираната не мобилност, како при феморалниот пристап, негативно влијае како предиктор на послаба срцева пумпна моќ и оттаму на пониско преживување [9,27,54]. Секако има потреба овие алтернативни објаснувања да бидат евалуирани во специфични студии со поголем број на испитаници. Мобилноста и можноста пациентот да седне влијае врз можноста за купирање на силната диспнеа и на акутна срцева слабост со белодробна конгестија, што може да биде од пресудно значење за преживувањето [35,65]. Меѓутоа секој од операторите имал искуство во поедини случаи каде исправањето во седечка положба, ортостатски влијаело врз белодробната конгестија за да помогне во справување со гушењето додека започне дејството на лековите и додека се врати во функција инфарктниот миокард. Можеби во иднина би се испланирале директни студии со мерење на притисоците токму кај СТЕМИ пациентите со слабост, во различна ортостатска положба, односно легнати или седнати. Но во ова истражување такво иследување не планиравме.

По однос на вкупното траење на болничкиот престој, резултатите говорат дека хоспитализацијата трае два дена подолго во просек кај феморалната група, што покрај економските има и здравствени импликации [66]. Овој наод можеме да го објасниме со претходно елаборирано десеткратно зголемување на мајорното крвање, што доведува до пролонгирање на хоспиталниот престој кај ТФА групата. Економскиот импакт на купирање и справување со крвање, како и пролонгираната хоспитализација кај нас, ќе бидат предмет на некое друго истражување. Засега можеме да се осврнеме со податоците од регистрите на Британија, Италија и Јапонија кои говорат за околу 20% до 30% помала цена на чинење на радијалната стратегија [66-68]. Овие податоци се однесуваат на елективни интервенции но и на ургентните интервенции при акутен коронарен синдром и при СТЕМИ заедно и претставуваат добар повод за конципирање на слично истражување на наш материјал. Имено, истражувачите од Варшава заклучиле

дека разликата на чинење помеѓу феморалниот и радијалниот пристап изнесува од една илјада до 4 илјади евра, по пациент [67]. Доколку земеме предвид дека на годишно ниво лекуваме околу седум стотини СТЕМИ пациенти, може да заклучиме дека претставува значаен импакт врз трошоците од буџетот на Клиниката.

Анализата на исходот од пионерската рандомизирана студија RIFLE STEACS (Radial versus Femoral Investigation in ST Elevation Acute Coronary Syndrome) на 1001 пациенти каде се споредени 500 ТРА наспроти 501 ТФА пациенти говорат дека радијалната стратегија е асоцирана со пократок болнички престој од 5 дена (4 до 7) наспроти 6 дена (5 до 8) $p=0.03$. [42] Во оваа студија беа презентирани акутни коронарни синдроми од кои една третина беа СТЕМИ. Нашите резултати ексклузивно за хоспитализацијата за СТЕМИ се 3 дена во просек за ТРА и 5 дена во просек за ТФА групата. Ова укажува дека кај нас пациентите со СТЕМИ и во обете групи се лекувани пократко, но со пропорција слично како и во наведената студија [42,66].

4.3 Морталитетот по првите 30 дена и морталитетот по една година

Споредбата на исходот од интервенцијата помеѓу групите укажува дека со елегантната промена на пристапот може значајно да се подобри резултатот и да се спасат животи во реални услови. Во групата со ТРА пристап најдовме пониска стапка на раниот интрахоспитален морталитет споредено со ТФА групата. Имено, морталитетот е двојно помал кај радијалната група споредено со феморалната во првите триесет дена. Разликата е перманентна, перзистира по едногодишното клиничкото следење, изостанува вкрстување и изедначување на кривите со тек на време [7,14,25].

Значајното намалување на морталитетот, има тежина од 90 проценти статистичка моќ со изразена сигнификантност на забележаната разлика помеѓу групите. Во споредба со други истражувачи нашите наоди наоѓаат повеќе сличности отколку разлики. Рапортот од анализата на Британскиот регистар за 2010 година од 46128 пациенти од кои 30% се ТРА, сугерира независна поврзаност на радијалната стратегија со пониска стапка на морталитет ($HR= 0.75$; $p<0.05$) редуциран ризик за една четвртина, додека кај нас ризикот е преполовен [37]. Истовремено британските истражувачи рапортираат за пониска стапка на мајорни несакани кардиоваскуларни настани и пониска стапка на мајорно крвање поврзано со пристапот кои се движечка сила и објаснување за разликата во морталитетот [37,63]. Во извештајот за 2015 година авторите од националниот Британски регистар од 10209 пациенти рапортираат зголемен ТРА до 48% и сугерираат независна поврзаност на радијалната стратегија со пониска стапка на морталитет и тоа 3.3%, многу блиску на нашите 3.9% и двојно повеќе морталитет во феморалната

група [63]. Резултатите од контролираната рандомизирана студија RIFLE STEACS на 1001 пациенти каде се споредени 500 ТРА наспроти 501 ТФА пациенти говорат дека радијалната стратегија е асоцирана со пониска стапка на повеќе клинички значајни клучни точки меѓу кои и морталитетот [42]. Меѓутоа во ова истражување изостанува статистички значајна разлика, единствено се бележи тренд морталитетот да биде помал во ТРА групата. Нашите резултати за разлика од резултатите на оваа студија, говорат за статистички значајно преполовување на морталитетот [33,42].

Рандомизираните студии понекогаш во селекцијата внесуваат доза на необјективност во однос на секојдневието. Истражувачот при одлучувањето дали воопшто пациентот да го разгледува за рандомизирање во студија, ги селектира постабилните, а ги избегнува потешките пациенти. Од друга страна, во регистарските студии нема можност да се изостават и исклучат тешките пациенти, туку се регистрираат сите кои дошле и се примени за третман (all comers). Можеби радијалниот пристап прави значајно подобрување на морталитетот токму кај најтешките пациенти и нивното изоставување ја намалува моќта статистички ова да се согледа и докаже. Студијата RIVAL исто така не успеа да покаже значаен бенефит во поглед на морталитетот. Во оваа контролирана рандомизирана селективна студија, вредностите на стапката на морталитет беа со тренд во полза на радијалната стратегија но без статистички значајна разлика помеѓу групите [30,39].

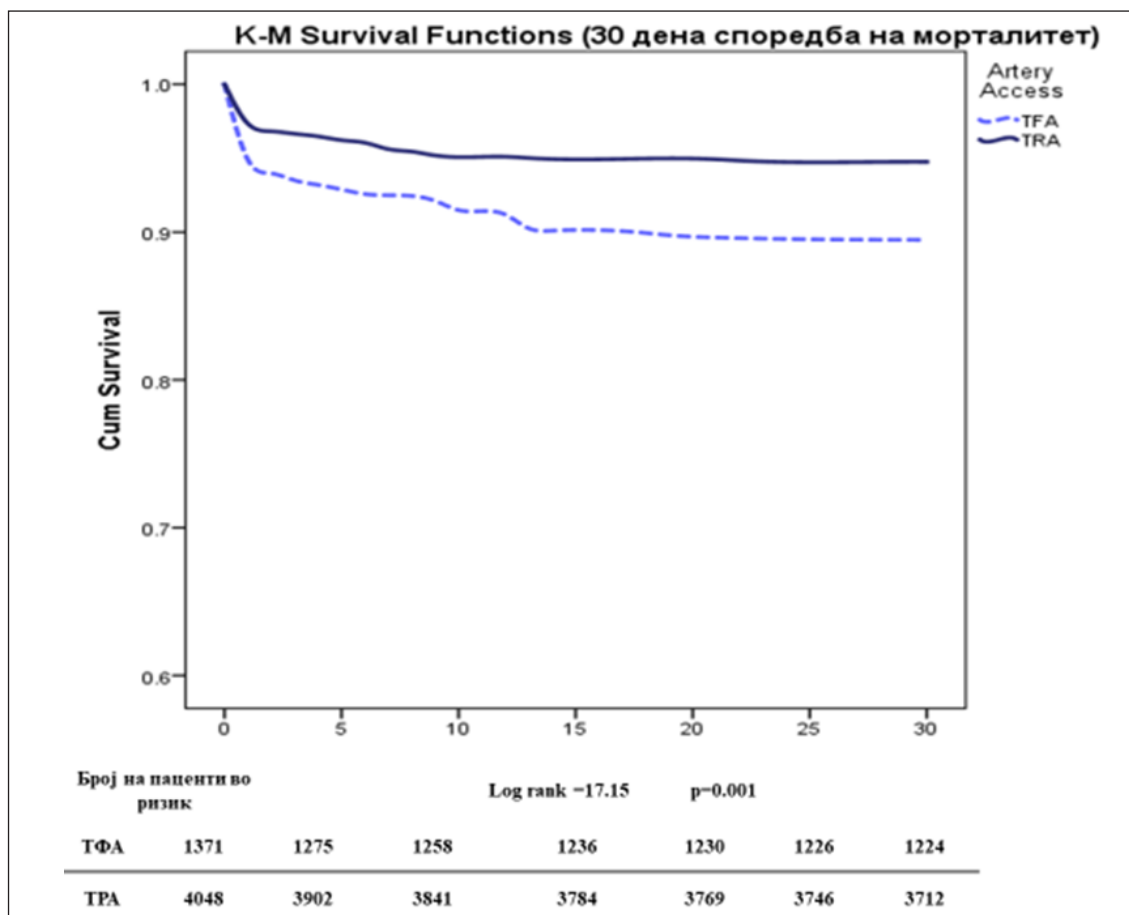
За разлика од селектираните студии, големите регистарски студии како на пример студијата на 90 879 пациенти од Американскиот национален Регистар NCDR (North American National Cardiovascular Data Registry, Cath-PCI Registry) покажа дека радијалната стратегија е независно асоцирана со редукција на интрахоспиталниот морталитет ($OR=0.76$; $95\%CI=0.57-0.99$) односно редукција за 25%. Резултатот се однесува на група од 690 000 пациенти со интервенција поради акутен коронарен синдром. Во пост-хок анализата на овој регистар се идентификувани само 27% од пациентите кои го исполнуваат критериумот за интервенција при акутен СТЕМИ а само 5% се ТРА интервенции. Малиот удел на ТРА СТЕМИ интервенциите е причина за помалата моќ да се идентификува бенефитот од радијалната стратегија [36,62].

Наспроти наодите извештајот на NCDR, поголема редукција на морталитетот се бележи во извештајот за наодите од BCIS (British Cardiovascular Intervention Society) регистар на 480 000 пациенти од кои 210 000 биле со ТРА пристап или 44%. Британците известуваат за двојно намален морталитет и тоа 3.6% за ТРА наспроти 7.6% за ТФА пристапот за СТЕМИ пациентите. Повисокиот удел го зголемува влијанието на ТРА стратегијата врз исходот и овозможува тоа да биде статистички детектирано [37,63].

Во неколку рандомизирани студии (RIVAL, RIFLE STEAC, MATRIKS) [30,42,64] кои го испитуваат влијанието на ТРА стратегијата кај пациенти со акутен

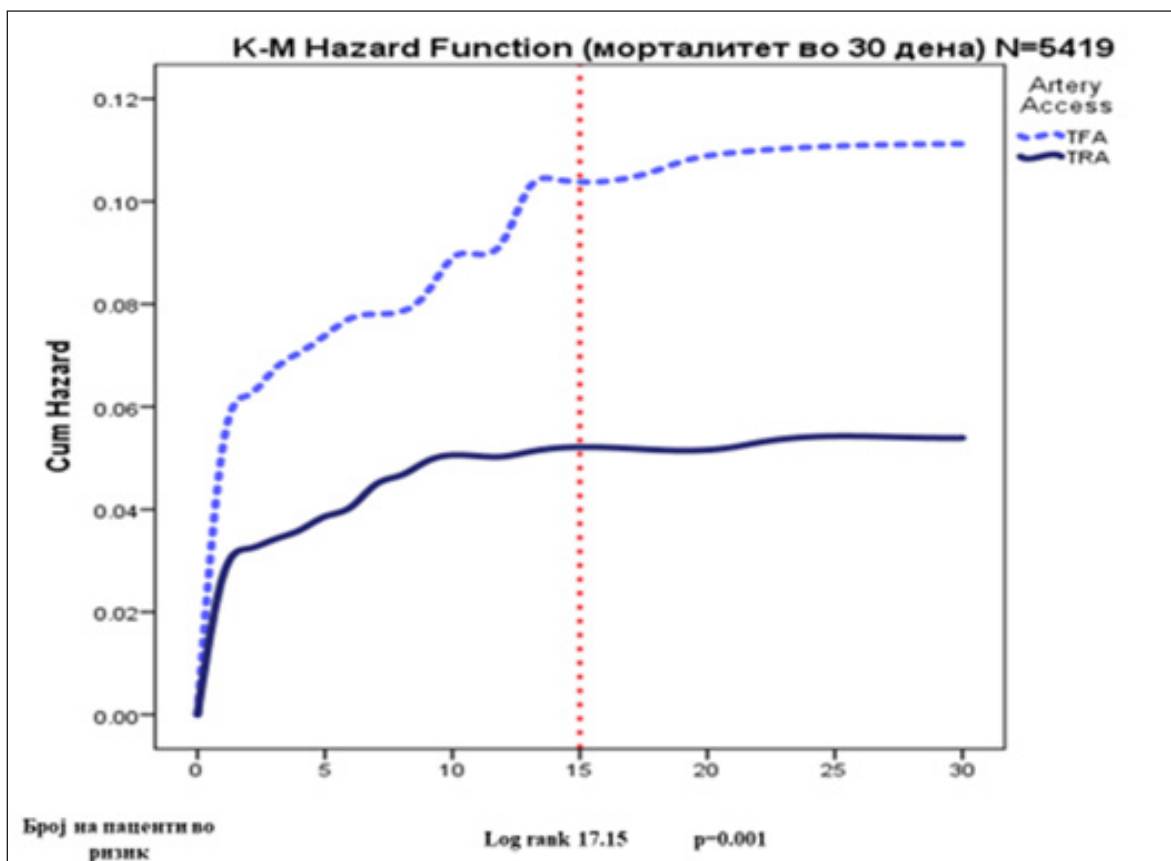
коронарен синдром изостанува детекцијата на бенефитот во стапката на морталитет. Тоа се должи главно на варијабилниот удел на СТЕМИ пациенти во испитуваниот примерок. Понатаму, вклучените СТЕМИ пациенти се помлади и со полесна клиничка слика во однос на другите Нон-СТЕМИ испитаници. Заради тоа зборуваме за можна селективност на СТЕМИ пациентите, што внесува доза на необјективност и ја намалува моќта на статистичко детектирање на бенефитот од ТРА токму во оваа суб-популација. Ова истражување опсервирало морталитет од 3.9% по 30 дена и 6.9% по една година, иако се работи за Регистар а не за рандомизирана селективна студија. Вообичаено селектираните студии имаат значително пониски стапки на морталитет и компликации во однос на рапорите од Регистри каде нема селектирани случаи [25,30,42,64].

Затоа и во последните смерници од минатата 2017 година од Европската кардиолошка асоцијација (European Society of Cardiology-ESC) внесена е за првпат како силна препорака за радијалната стратегија при интервенции за СТЕМИ кај центри со голем волумен и радијално искуство. Оваа нова препорака се базира токму врз податоци од извештаи од регистри [10]. Понатаму, препораката за преферирање на ТРА интервенции кај СТЕМИ носи ограничување според волуменот на центарот и операторот. Радијалната стратегија се преферира единствено кај оператори со висок волумен на ТРА во центри со висок волумен на СТЕМИ [39]. Податоците од регистри, со консекутивен метод на зафаќање ја прикажуваат реалната практика од секојдневната работа, англиските автори би рекле, *real world experience*, односно реалниот предизвик пред кој е исправен интервентниот кардиолог во решавањето на смртоносниот миокарден инфаркт за време на 24 часовниот повик [25]. Регистрите ја немаат селективноста и исклучувањето кои се присутни во контролираните и рандомизирани клинички студии [36,63]. Одлика и гордост на нашиот центар е искуство над 20 години и висок волумен на операторите и на центарот во целина. Радијалната стратегија беше постапно прифатена, најпрво кај елективните пациенти, за да станеме комфорни, и радијалната стратегија да ја применуваме кај пациентите за интервенција поради СТЕМИ. Сега сме стопроцентно радијален центар, со употреба на радијалната стратегија кај сите СТЕМИ пациенти, што е комплетно со согласност со последните смерници на ESC [10,33].



Графикон 14. Крива на преживување за првите 30 дена

Со цел појасно да ја прикажам споредбата на кривите за преживување, ја скратив вертикалната оска, со што се зумира графички прикажаната функција на преживување наместо од нула започнува од 60% [57]. Вака зголемена и фокусирана можеме да воочиме дека до 15-тиот ден значително опаѓа преживувањето во феморалната група споредено со радијалната за потоа кривите да заземат паралелен тек и новите смртни настани по пропорција да се подеднакви помеѓу нив. Со тек на времето не се случува до изедначување на бенефитот во полза на ТРА туку напротив ја одржуваа таа разлика и кривите се паралелни, не се доближуваат. Доколку го разгледаме и едногодишната Каплан-Мајер за преживување ќе забележиме дека кривите се паралелни и го одржуваат почетниот радијален бенефит низ времето на клиничкото следење. Ваквите наоди се во согласност и со италијанскиот регистар, каде ценетиот колега Валјимилји (Vaglimigli) прикажува споредба на кохорта од регистарот за Акутен коронарен синдром, без и со скорирање во складни парови на тие исти пациенти [64]. Италијанските истражувачи заклучуваат дека со скорирањето на складни парови се зголемува и точноста но и самиот процент на редукција на релативниот ризик за морталитет кој од 45% пред скорирањето се зголемил на 75% по скорирање во складни парови. Нешто слично бележиме и ние во нашите резултати и Каплан-Маер криви.



Графикон 15. Вертикалната линија на 15-тиот ден го означува престанокот на дивергенција на кривите и зголемувањето на ризикот кај ТФА групата за смртен исход

Статистичката обработка и конструирањето на криви овозможува пластично и јасно да ги прикажеме предвидувањата за ризикот со помош на функцијата на кумулативен ризик (Cumulative Hazard Function) во тек на времето.

Разликата се состои во тоа што со кривата за ризик се проектира можното случување, додека со кривата на преживување се бележи морталитетот, затоа тие криви изгледаат различно. Кривата на ризик “Hazard function” ја користам заради јасното прикажување на разликата во исходот помеѓу групите, односно помеѓу користењето на двете стратегии на пристап [57].

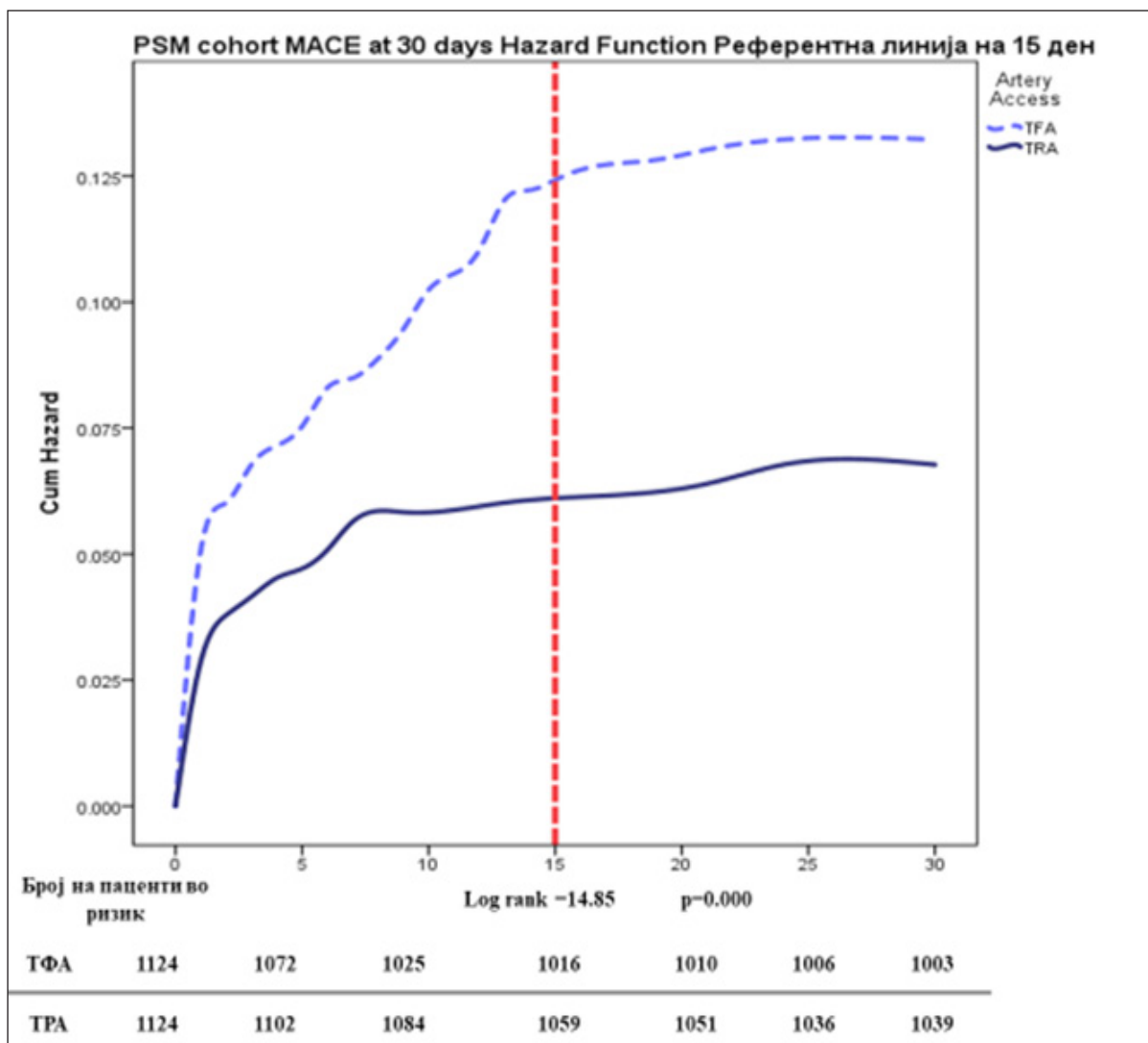
Функциите на кривите на секоја од групите се споредени со статистичките методи на Мантел и Кокс (Log Rank, Mantel-Cox) за споредба на Лог-ранк функциите. Резултатот од 17.15 на лог-ранк за 30 дена и лог-ранк од 16.85 по една година со статистички значајно “ p ” < 0.001 зборува дека разликите не се случајни туку дека има сериозна причина за нивното раздвојување. Со концизниот хи-квадрат тест се споредени добиените фреквенции и функции со теоретски очекуваните, со што е добиена силна статистичка значајност во прилог на прифаќање на тврдењето дека групите се различни. Да напоменам дека резултат над 3.84 за лог-ранк при еден степен на слобода,

односно при споредба на две групи, се смета за статистички значаен. Добиениот скор неколкукратно ја надминува оваа предодредена вредност. Ако ги анулираме првите 30 дена и кривите започнеме да ги следиме од нула бидејќи се паралелни тие нема доволно статистички значајно да се разделат во тек на една година, но не се ниту вкрстуваат така што бенефитот постигнат во првите денови перзистира и по една година, без најава за тренд на изедначување помеѓу групите.

4.4 Мајорни кардиоваскуларни настани

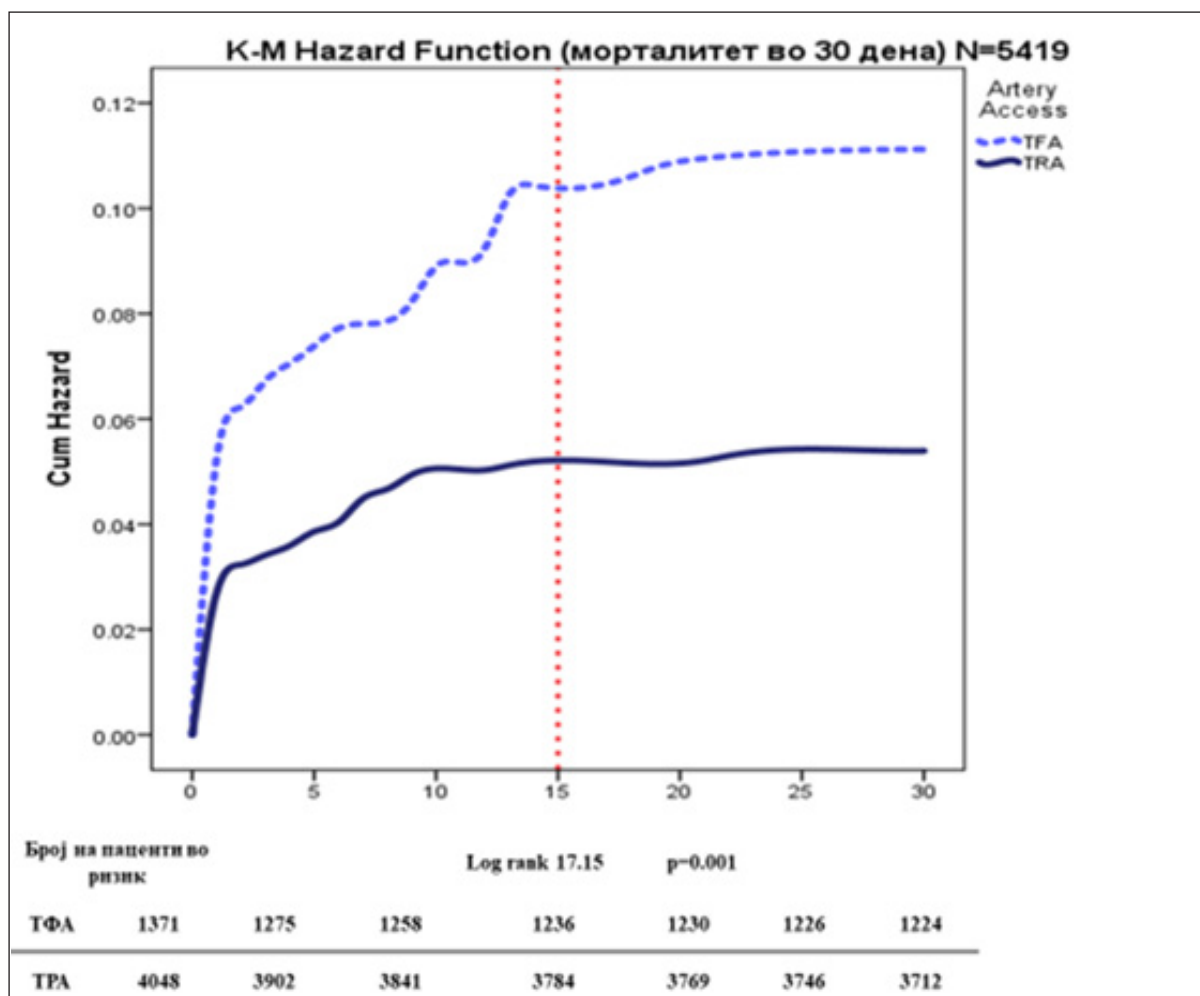
Нашето истражување покажа резултати кои јасно укажуваат дека појавата на мајорни кардиоваскуларни настани е под силно влијание на радијалната стратегија. Споредбата на резултатите од феморалната со радијалната стратегија говорат во прилог на пониска стапка на несакани кардиоваскуларни настани кај ТРА групата. Наодот за асоцираност на ТРА со пониска стапка за МКН е конзистентен со резултатите добиени од досега објавените рандомизирани и не рандомизирани студии [25,28,36,30,42,64]. За разлика од резултатите за морталитетот кај МКН селективните и регистарските студии се согласуваат во редуцирање на стапката на МКН во полза на радијалната стратегија. При дизајнирање на истражувањето, ризикот за појава на МКН е проценет на 22% кај феморалната група врз база на досегашните регистарски истражувања, додека ние опсервираме 16.7% на несакани настани по една година следење. Сметам дека поради доволно големиот примерок разликата помеѓу проектираната и опсервираната вредност не ја намали статистичката моќност [56,57].

Добиените стапки на мајорни настани се споредливи со стапките добиени од останатите истражувања и трудови, за првите 30 дена како и по подолго следење. Имено, во својата студија Хетерингтон и колегите кај 571 ТРА пациенти, опсервирала стапки на мајорни кардиоваскуларни настани во првите 30 денови од 7.3% наспроти 13.3% кај 480 ТФА групата [21]. Изнесените наоди се комплетно во согласност со нашите наоди за 30 дневна стапка од 7.6% наспроти 10.8% ($p<0.01$) респективно. Потребно е да се нагласи дека и во двете студии се обрнува внимание на изедначен процедурален успех помеѓу групите. Во иста насока се наодите од анализата на Британскиот регистар од 10 209 пациенти за 2012-2015 година, кој сугерира независна поврзаност на радијалната стратегија со пониска стапка како на морталитет, така и пониска стапка на мајорни не сакани кардиоваскуларни настани ($HR= 0.72$; $CI\ 0.55-0.94\ p=001$) [63].



Графикон 16. Проценетиот ризик за мајорни кардиоваскуларни настани бележи плато по 15 дена во кохортата на складни парови

Графикот го илустрира стрмниот пораст на ризикот за мајорни кардиоваскуларни настани во првите 15 дена. Понатаму се бележи плато. Наодот за ризик на МКН перзистира и по скорирањето по складни парови (Propensity Score Matching) како и без него. Споредено со податоците од литературата студиите се конзистентни и укажуваат на помалку несакани кардиоваскуларни настани, помала рата на крвавења поврзани со пристапот и помал морталитет кај радијалната споредена со феморалната стратегија на пристап [55,64].



Графикон 17. Проценетиот ризик за МКН бележи плато по 15 дена во вкупната кохорта

Резултатите од првата поголема рандомизирана студија RIFLE STEACS (Radial versus Femoral Investigation in ST Elevation Acute Coronary Syndrome) на 1001 пациенти каде се споредени 500 ТРА наспроти 501 ТФА пациенти говорат дека радијалната стратегија е асоцирана со пониска стапка мајорни не сакани настани (68 пациенти или 13.6 проценти кај ТРА, наспроти 105 пациенти или 21.0 процент кај ТФА) [42]. Неодамна објавената мета-анализа од 9 рандомизирани контролирани студии која вклучува кумулативно 2977 пациенти сугерира дека ТРА е асоцирана со редукција на морталитетот и со редукција на МКН за 38% кај пациентите со ПКИ за СТЕМИ [61,69].

Студија од Националниот Американски регистар на голем примерок го потврдува овој наод ($OR=0.76$; $95\%CI=0.57-0.99$) во корист на радијалната стратегија [62]. На иста линија и со нешто почеста употреба на ТРА е извештајот на Британскиот регистар. Рапортот од анализата на Британскиот регистар од 46 128 пациенти од кои 30% се ТРА, сугерира независна поврзаност на радијалната стратегија пониска стапка на мајорни несакани кардиоваскуларни настани ($HR=0.73$; $p<0.05$) со пониска стапка на морталитет и пониска стапка на мајорно крвавење поврзано со пристапот [36,63].

4.5 Лимитации на истражувањето

Истражувањето претставува ретроспективна анализа и дескриптивен пресек на актуелната практика на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје и резултира со неколку значајни наоди, меѓутоа содржи и одредени лимитации со кои се обидовме да се справиме. Имено, истражувањето врз материјал од Регистар се разликува од истражување при контролираните рандомизирани студии. Тоа што нашата студија е регистарска студија истовремено претставува и лимитација но и поволност затоа што ни дозволува да ја истражуваме реалната кардиолошка практика, што и првенствено беше мотив на ова истражување. Користењето на податоци од регистар во отсуството на споредба со плацебо, исто така создава можност за модифицирачки фактори врз резултатот од истражувањето. Меѓутоа, од друга страна, големиот број на примерокот овозможува посилна статистика. Понатаму, депривацијата на лекување на пациентите, односно плацебо третманот, само заради академски причини, е неоправдан кај СТЕМИ поради негативната етичка димензија на не лекување на инфарктот. При анализа на животозагрозувачка состојба, единствено етичка оправданост има споредбата помеѓу две лекувања а не споредба со плацебо. Во нашата студија, лекувањето и интервенцијата се подеднакви, единствено се споредуваат групите според разликите во стратегијата на пристапната артерија, феморална наспроти радијална [58].

Свесни сме за можните модифицирачки фактори, првенствено затоа што селекцијата и одбирањето на пристапот не е рандомизирано. Стратегијата не се одбираше по случаен избор туку зависеше од предодреден став кој важи за сите членови на тимот од Лабораторијата по однос на стратегија на “прв избор” на пристап, во секој период од истражувањето посебно. Во првиот период на зафат пред одредениот став беше користење на феморалната артерија како “прв избор”, за потоа тој став да се промени. Од 2010 година етаблиран, предодреден став беше радијалната стратегија кај сите како “прв избор” [32]. Како поткрепа на објективноста во селекцијата ја користевме консекутивноста во зафатот на сите лекувани пациенти во Лабораторијата. Во периодот кога доминираше феморалниот пристап зафаќаме за анализа ексклузивно во феморалната група, додека во периодот кога доминираше сто постотно радијалната стратегија зафаќаме во радијалната група. Во двата случаја ги зафаќаме сите што се третирани, вклучително клинички тешки но и клинички стабилни, без оглед на возраста и на полот, ги зафативме сите СТЕМИ интервенции во зададениот период. На тој начин ја избегнуваме можната интродукција на фактор на дисторзија поради субјективна селекција на пристапот со субјективно преферирање на едниот или на другиот пристап за интервенција од страна поедини оператори. Особено во период на стекнување на искуство и совладување на радијалната стратегија. Периодот на премин од еден кон друг пристап е исполнет со субјективни одлуки, невозможно е тие објективно да се прикажат како нумерички податоци и да

се анализираат или елиминираат, па поради тоа едноставно го изоставивме и за двете групи. Во период на преодната 2009 година не зафаќавме пациенти во ниту една група. Со тоа се надевам дека избегнавме субјективната разлика помеѓу операторите да влијае врз селекцијата кој пациент со кој пристап ќе биде работен. Вклучени се во анализа сите феморални во феморалната ера без оглед на тежината на клиничката презентација при акутниот настан и сите радијални во радијалната ера потоа, исто така целосно. Анализата и детектирањето на значајните фактори при транзиција на пристапот, како и процената на влијанието на кривата на учење (learning curve) на радијалниот артериски пристап го оставаме за некои други иследувања и истражувачи [30,31].

Потенцијалната грешка во селектирањето и групирањето на испитаниците се надевам ја избегнавме, поради тоа што со еднакви правила ги селектиравме сите пациенти со исполнети белези на СТЕМИ и затоа што не можеме да одбираме кој пациент ќе го лекуваме а кој не и по каков пристап. Селективните рандомизирани студии немаат ваков проблем, пациентот ќе биде третиран онака како што ждрепката, случајниот избор, ќе одлучи, односно со рандомизација може да се одреди кој артериски пристап ќе се користи. Контролираните рандомизирани студии од друга страна, имаат субјективна пред-селекција уште пред пациентот да се вклучи во процесот на рандомизација [25,63]. Субјективноста доаѓа од повеќе влијанија, основно, истражувачите имаат тенденција да ги избегнуваат клинички тешките, возрасните пациенти. Анализата во истражувачките центри од рандомизирана студија по однос на бројот на примени пациенти во центарот за време на студијата и бројот и пропорцијата на пациенти вклучени во таа студија, може да ја открие субјективноста. На пример, ако во еден истражувачки центар, од 100 пациенти со СТЕМИ интервенција, се вклучуваат само 20 до 30 пациенти за рандомизација во тековна студија за СТЕМИ се наметнува прашањето зошто? Дали можеби постои субјективност во селекцијата кој пациент ќе се рандомизира кој не? [25,59].

Во последните две години се почести се едиторијали и мета-анализи кои говорат за овој проблем во контролираните рандомизирани мултицентрични студии за модалитетите на СТЕМИ интервенциите. Едиторијалите говорат токму за присуство на премногу добри стапки за морталитет во случај кога има повеќе од 30 проценти на СТЕМИ пациенти кои не влегле во студијата а во тој период биле третирани во центарот кој учествува во студијата. Неправедната пред-селекција пред да се рандомизира пациентот во групите, овозможува да се креира тесно селектирана група на пациенти различна од реалниот секојдневен пациент и со премногу фокусирање ја дисторзира сликата и го модифицира резултатот од студијата [7,25,61,69]. Од друга страна, студиите базирани на Регистар, како што е нашата, немаат рандомизација, но наместо тоа имаат широк зафат на сите консекутивни пациенти, и со нивна споредба може да се увидат реалните состојби и предизвици што ги носи работата 24 часа секој ден во лекувањето и интервенциите за акутен СТЕМИ [25,55,63,70]. Токму поради тоа, актуелно се во тек

повеќе студии кои ги иследуваат само тешките СТЕМИ пациенти, кои ги истражуваат исходите кај шокираните пациенти со СТЕМИ интервенции и кај оние пациенти со повеќесадовна коронарна болест и некомплетна коронарна реваскуларизација [31].

Лимитацијата на субјективноста при анализа на примерок без контролирана рандомизација, како во оваа студија, е исто така надмината со статистичка операција на анализирање на селектирани слични парови по скор за припадност. Со цел да ја преиспитам вредноста на наодите од ова истражување, спроведов сурогат за рандомизацијата, селекција по скорирање на складни парови (Propensity Score Matching-PSM) [55]. Скорирањето по Propensity Score Matching методот го редуцира примерокот односно по скорирањето имавме помал број на пациенти. Беа креирани 1124 складни парови во сооднос еден наспрема еден од секоја од групите. Вака новоформираните групи ги анализиравме повторно, споредувајќи ги ратите на морталитет, крвање и несакани мајорни настани. Скорирањето е по сооднос еден наспрема еден, по принцип на веројатност пациентот да припадне во испитуваната група заедно со складен пар од спротивната група со што ги елиминира разликите во факторите на ризик кои произлегуваат од демографските и останатите базични варијабли. Методата PSM се предлага од страна на повеќе истражувачи, токму за употреба во регистарски студии како што е нашата, каде лимитација може да биде отсуството на рандомизација [62,64].

Споредбата на крајните исходи пак, пред и по скорирањето, покажа конзистентни резултати, кои се во склад со резултатите од Италијанскиот регистар од 3230 пациенти. По анализата на складните парови скорирани според истиот метод, Италијанците рапортираат конзистентност на резултатите во кохортите пред и по подесувањето. Во PSM кохортата стапката на мајорно крвање поврзана со пристапот изнесува 0.5% кај радијалната, наспроти 9.7% во феморалната група. Пред скорирањето тој сооднос беше 0.7% наспроти 7.2% соодветно. Сличен наод имавме и за мајорните несакани настани кои беа 10.2% кај радијалните и 15.8% кај феморалните пациенти по скорирањето а пред него изнесуваа 11.6% наспроти 16.7% соодветно, што е сличен и споредлив наод. По однос на стапката на морталитет исто така не забележавме различен наод пред и по скорирањето. Затоа можеме да заклучиме дека резултатите пред скорирањето се потврдија со резултатите по скорирање и Propensity Score Matching со што е надмината лимитацијата поврзана со отсуството на рандомизација.

Ниската стапка на морталитет во кохортата која ја испитуваме може да биде лимитација, поради тоа што разликите на ниски стапки потешко статистички се докажуваат. Примарната коронарна интервенција е веќе етаблирана како најдобар третман при СТЕМИ токму поради намалување на стапката на морталитетот, па оттаму и наоѓаме ниска стапка на морталитет во нашата кохорта. Коронарната интервенција беше еднаква за групите, единствено рутата за пристап беше деноминаторот на групите

и фактор на влијание врз стапката на морталитет. Истовремено високиот квалитет на изведените интервенции веројатно влијае врз редуцираната стапка на морталитет во двете испитувани групи подеднакво. Апсолутната разлика помеѓу групите е четири проценти, односно стапка на морталитет од 4% кај ТРА до 8 % кај ТФА. Ваквата ниска разлика налага бројот на испитаници во кохортата да биде над три илјади. Ние поради тоа, анализиравме 5419 пациенти, што ни даде статистичка моќност од 85% за детекција на значајно намалување на стапката најмалку за една четвртина [55-57].

Лимитација може да претставува отсуството на феморален пристап при СТЕМИ интервенциите во последните години. Споредбата на нашите резултати со резултатите од регистрите кои ја истражувале темата на алтернативен артериски пристап кај акутните коронарни синдроми покажа дека имаме мошне висок процент на користење на радијалниот пристап. Во последниот извештај од Американскиот регистар од 2017 кој се однесува на годините 2012 до 2015 тој процент е најнизок, изнесува 18% ТРА [62]. За разлика од него во нашиот регистар за периодот 2007 до 2015 година бележиме пропорција по однос на стратегиите за пристап од 74.8% радијална стратегија. Во период од 2010 до 2015 година бележиме отсуство на феморален пристап за СТЕМИ интервенциите и 100% радијална стратегија. Комплетниот премин кон радијалната стратегија, всушност не претставува лимитација туку додадена вредност и истовремено индикатор за степенот на прогрес и развој во Лабораторијата за интервентна кардиологија [69].

Анализата на подгрупи потврди дека радијалниот пристап е независен позитивен предиктор за поволен исход во сите подгрупи на пациенти, по однос на пониска рата на мајорни коронарни настани и понизок морталитет. Со анализа на можните ризици и деноминатори за стапката на морталитет, стратегијата на пристапот остана да биде единствената значајна разлика помеѓу групите.

Идентификувањето на лимитациите на истражувањето уште во фазата на планирање и уште повеќе при обработката на податоците и изложувањето на наодите е неопходно како предуслов за објективни наоди. Во кохортата беа вклучени пациентите од Регистарот со непристрасни шанси вклучувајќи ги сите третирани пациенти во зададениот период за секоја од групите. Со внимателно одбирање и примената на предвидените статистички операции и испитување на кривите на преживување јасно ги прикажавме значајните релации кои ни беа зададени како цели од исклучителен клинички значај. Одбраните и направените статистичките пресметки беа доволно моќни со голем број на испитаници да добиеме валидни и релевантни податоци кои можат да не водат до сознанија од полза во непрекината борба против миокардниот инфаркт.

5 Заклучок

Промената на стратегијата за артериски пристап од феморална кон радијална артерија, има многу поволен импакт врз резултатите од интервенциите кај пациентите со акутен миокарден инфаркт. Едноставната промена на пристапот значително ги подобрува резултатите од интервенцијата за СТЕМИ. Радијалните интервенции имаат преполовена стапка на морталитет во однос на феморалните.

Во оваа студија ги детерминиравме и ги отсликуваме актуелните резултати од лекувањето на акутниот миокарден инфаркт на Универзитетската Клиника за Кардиологија во Скопје.

Еlegantната промена кон радијалната артерија при интервенција значајно го скратува времето на хоспитализација и цената на третманот за СТЕМИ.

Радијалниот пристап е силно асоциран со намалена стапка на крвавечки компликации и значително намалена стапка на мајорни кардиоваскуларни настани, наспроти феморалниот пристап.

Со користење на радијалната артерија на секои 15 пациенти превенираме по едно серозно живото загрозувачко крвање. Примарниот радијален пристап овозможува на секои 22 пациенти дополнително да спасиме уште еден живот.

Радијалниот пристап успеа да ги подобри резултатите од коронарната интервенција и значајно да го намали морталитетот при интервенциите за акутен миокарден инфаркт.

6 Референци

1. Gruentzig A, Turina M, Schneider J. **Experimental percutaneous dillatation of coronary artery stenosis** (abstract). *Circulation* 1978; 54 Suppl:81
2. Hartzler GO, Rutherford BD, Mc Conahy DR, et al.: **Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction**. *Am Heart J* 1983, 106: 965-73
3. Cannon CP, **Braunwald E**, McCabe CH, et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trials: the first decade. *J Interv Cardiol.* 1995; 8(2):117–35.
4. Bahit MC, Cannon CP, Antman EM, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, **Braunwald E**. Direct comparison of characteristics, treatment, and outcomes of patients enrolled versus patients not enrolled in clinical trial at centers participating in the **TIMI 9 Trial and TIMI 9 Registry**. *Am Heart J.* 2003; 145: 109–17.
5. Grines, C. L., Browne, K. F., Marco, J., et al.: A comparison of **immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction**: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:673
6. Kaev M, **Kalpak O**,: **Pharmacological Treatment of Acute Myocardial Infarction**: , *Mak Med Pregled*; 2000; No 44, 1-135.
7. Andò G, **Capodanno D**. **Radial Access Reduces Mortality** in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From an Updated Trial Sequential Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Apr 11; 9(7):660-70.
8. The **GUSTO** Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329: 673–82.
9. Rachel P, Dreyer Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K , Murugiah K, Nuti SV, Hsieh A F, Spertus, J. Krumholz H M, ; **Sex Differences in the Rate, Timing, and Principal Diagnoses of 30-Day Readmissions in Younger Patients with Acute Myocardial Infarction**. *Circulation.* 2015; 132:158-66.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).; **Eur Heart J. 2018 Jan 7; 39(2):119-77.**

11. **Kalpak O**, Kotevski V, Petrovski B, Kedev S, Antov S, Pejkov H, Bushljetic O, Kostov J Clinical Outcomes in 12 Months **Follow-up after Stenting for Acute Myocardial Infarction.** International Symposium, Advanced Topics in **Cardiology 2002** October 10-12.
12. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, Caixeta A, Feit F, Manoukian SV, White H, Bertrand M, Ohman EM, Parise H, Lansky AJ, Lincoff AM, Stone GW. **Impact of bleeding on mortality** after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the **REPLACE-2** (randomized evaluation of PCI linking angioplasty to reduced clinical events), **ACUTY** (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and **HORIZONS-AMI** (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. ; **JACC Cardiovasc Interv. 2011 Jun; 4(6):654-64.**
13. Cantor WJ, Puley G, Natarajan MK, et al. Radial versus femoral access for emergent percutaneous coronary intervention with adjunct glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute myocardial infarction—the **RADIAL-AMI** pilot randomized trial. **Am Heart J 2005; 150:543–49.**
14. Bernat I, Horak D, Stasek J, Mates M, et al. STEMI-RADIAL: a prospective randomized trial of radial vs. femoral access in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (**TCT**) Scientific Symposium; October 26, **2012**; Miami, FL.
15. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferré J, Huber K, Niemelä K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F. ; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology; Working Group on Thrombosis on the European Society of Cardiology. **Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions:** position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. **EuroIntervention. 2013; 8:1242–51.**
16. Romaguera R, Wakabayashi K, Laynez-Carnicero A, Sardi G, Maluenda G, Ben-Dor I, Torguson R, Kent KM, Satler LF, Suddath WO, Lindsay J, Pichard AD, Waksman R. **Association between bleeding severity and long-term mortality** in patients experiencing vascular complications after percutaneous coronary intervention. **Am J Cardiol. 2012 Jan 1; 109(1):75-81**
17. Kwok CS, Kontopantelis E, Kinnaird T, Potts J, Rashid M, Shoaib A, Nolan J, Bagur R, de Belder MA, Ludman P, Mamas MA; British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) and National Institute of Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). **Retroperitoneal**

Hemorrhage After Percutaneous Coronary Intervention: Incidence, Determinants, and Outcomes as Recorded by the British Cardiovascular Intervention Society. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018 Feb; e2; 112-17

18. Brasselet C, Tassan S, Nazeyrollas P, Hamon M, Metz D. Randomised comparison of femoral versus radial approach for percutaneous coronary intervention using abciximab in acute myocardial infarction: results of the **FARMI trial**. *Heart* 2007; 93:1556–61.
19. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, et al. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty **by the radial, brachial and femoral** approaches: The ACCESS study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1269–75.
20. Louvard Y, Lefevre T, Allain A, Morice M. Coronary angiography through the radial or the femoral approach: The **CARAFE** study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:181–87.
21. Hetherington SL, Adam Z, Morley R, de Belder MA, Hall JA, Muir DF, Sutton AG, Swanson N, Wright RA. **Primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: changing patterns of vascular access, radial versus femoral artery. Heart.** 2009 Oct; 95(19):1612-18
22. Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, et al. **Bleeding avoidance strategies.** Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(1):1-10.
23. Généreux P, Mehran R, Palmerini T, Caixeta A, Kirtane AJ, Lansky AJ, Brodie BR, Witzenbichler B, Mockel M, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Fahy MP, Dangas G, Stone GW; **HORIZONS-AMI Trial Investigators. Radial access in patients with ST-segment elevation myocardial infarction** undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention.* 2011 Dec; 7(8):905-16.
24. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al. **Radial versus femoral access** for coronary angiography or intervention and the impact on **major bleeding and ischemic events**: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2009; 157:132–40
25. Mamas MA, Ratib K, Routledge H, Neyses L, Fraser DG, de Belder M, Ludman PF, Nolan J; **British Cardiovascular Intervention Society** and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. **Influence of arterial access site selection on outcomes** in primary percutaneous coronary intervention: **are the results of randomized trials achievable in clinical practice?** *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Jul; 6(7):698-706.
26. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S.; **Adverse impact of bleeding on prognosis** in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–82.
27. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et al. **Major femoral bleeding complications** after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the **Mayo Clinic from 1994 to 2005.** *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1(2):202-9

28. Porto I, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, Ten Berg J, Widimský P, Le Gall N, Zagar AJ, LeNarz LA, Miller D, Montalescot G; ACCOAST Investigators. **Impact of Access Site on Bleeding and Ischemic Events** in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Prasugrel: The ACCOAST Access Substudy. **JACC Cardiovasc Interv.** 2016 May 9; 9(9):897-907.
29. Kedev S, Zafirovska B, **Kalpak O**, Antov S, Kostov J, Spiroski I, Pejkov H, Boshev M, Vasillev I, Jovkovski A, Taravari H, Petkoska D, Kitanoski D.; Macedonia: coronary and structural heart interventions from, 2010 to 2015; **EuroIntervention.** 2017 May 15; 13(Z):Z47-50.
30. Pandie S, Mehta S, Cantor W, Cheema A, Gao P, Madan M, Niemela K, Rao SV, Schwalm J, Valentin V, Velianou JL, Jolly SS. **Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography/ Intervention in Women With Acute Coronary Syndromes** Insights From the RIVAL Trial (Radial Vs femoral access for coronary intervention); **JACC Cardiovasc Interv.** 2015 Apr 20; 8(4):505-12.
31. Ball WT, Sharieff W, Jolly SS, Hong T, Kutryk MJ, Graham JJ, Fam NP, Chisholm RJ, Cheema AN. **Characterization of operator learning curve for transradial** coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011 Aug; 4(4):336-41.
32. Kedev S, **Kalpak O**, Dharma S, Antov S, Kostov J, Pejkov H, Spiroski I. ; **Complete transitioning to the radial** approach for primary percutaneous coronary intervention: a real-world single-center registry of 1808 consecutive patients with **acute ST-elevation myocardial infarction.**; **J Invasive Cardiol.** 2014 Sep; 26(9):475-82.
33. **Kalpak O**, Donev D, Pejkov H, Antov S, Kalpak G, Kedev S. Transition Towards Transradial Approach Improves Outcomes of Acute Myocardial Infarction PCI. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017 Sep 1; 38(2):69-78
34. Turner S, Sacrinty M, Manogue M, et al. **Transitioning to the radial artery as the preferred access** site for cardiac catheterization: an academic medical center experience. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2012;80(2): 247-57
35. Roule V, Lemaitre A, Sabatier R, Lognoné T, Dahdouh Z, Berger L, Milliez P, Grollier G, Montalescot G, Beygui F. **Transradial versus transfemoral approach** for percutaneous coronary intervention **in cardiogenic shock: A radial-first centre experience** and meta-analysis of published studies. **Arch Cardiovasc Dis.** 2015 Nov; 108(11):563-75
36. Valle JA, Kaltenbach LA, Bradley SM, Yeh RW, Rao SV, Gurm HS, Armstrong EJ, Messenger JC, Waldo SW. **Variation in the Adoption of Transradial Access for ST-Segment Elevation** Myocardial Infarction: Insights From the NCDR CathPCI Registry. **JACC Cardiovasc Interv.** 2017 Nov 27; 10(22):2242-54
37. Mamas MA, Nolan J, de Belder MA, Zaman A, Kinnaird T, Curzen N, Kwok CS, Buchan I, Ludman P, Kontopantelis E; British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) and the National Institute for Clinical Outcomes Research (NICOR). **Changes in Arterial Access**

Site and Association With Mortality in the United Kingdom: Observations From a National Percutaneous Coronary Intervention Database.; **Circulation.** **2016 Apr** 26; 133(17):1655-67.

38. Mamas MA, Anderson SG, Carr M, Ratib K, Buchan I, Sirker A, Fraser DG, Hildick-Smith D, de Belder M, Ludman PF, Nolan J; **British Cardiovascular Intervention Society**; National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. ; **Baseline bleeding risk and arterial access site practice in relation to procedural outcomes after percutaneous coronary intervention.**; **J Am Coll Cardiol.** **2014 Oct** 14; 64(15):1554-64
39. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, Niemela K, Steg PG, Worthley M, Ferrari E, Cantor WJ, Fung A, Valettas N, Rokoss M, Olivecrona GK, Widimsky P, Cheema AN, Gao P, Mehta SR; **RIVAL Investigators.** **Procedural volume and outcomes with radial or femoral access for coronary angiography and intervention.** **J Am Coll Cardiol.** **2014 Mar** 18; 63(10):954-63.
40. Tröbs M, Achenbach S, Plank PM, Marwan M, Röther J, Klinghammer L, Blachutzik F, Schlundt C. **Predictors of Technical Failure in Transradial** Coronary Angiography and Intervention. **Am J Cardiol.** **2017 Nov** 1; 120(9):1508-13.
41. Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, Shimony A, Eisenberg MJ. **Meta-analysis** of ten trials on the effectiveness of the **radial versus the femoral approach** in primary percutaneous coronary intervention. **Am J Cardiol** **2012**; 109:813–8.
42. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summaria F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi G.; Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: **the RIFLE-STEACS** (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study.; **J Am Coll Cardiol.** **2012 Dec** 18; 60(24):2481-9.
43. Popma JJ, Bashore TD. **Qualitative and quantitative angiography.** In: Topol E, editor. Textbook of interventional cardiology. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 1052-68
44. Serruys PW, Foley DP, de Feyter PJ. **Quantitative coronary angiography** in clinical practice. Dordrecht: Kluwer Academics, **1994** 134-68
45. Rao SV, Dharma S. **25 Years of Transradial Intervention:** Looking Back and Anticipating What Is Ahead. **JACC Cardiovasc Interv.** **2017 Nov** 27; 10(22):2266-68
46. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. **Acta radiol.** **1953 May**; 39(5):368-76.
47. Suh JW, Mehran R, Claessen BE, et al. **Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS AMI** (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. **J Am Coll Cardiol** **2011**; 58:1750–6.
48. Yan Y, Wang X, Fan JY, Nie SP, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Simao Henriques JP, D’Ascenzo F, Saucedo J, González-Juanatey JR, Wilton SB, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Ariza-

- Sole A, Song XT, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Moretti C, Huczek Z, Fujii T, Correia LC, Kawashiri MA, Kedev S. **Impact of triple antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome** undergoing percutaneous coronary intervention in real-world practice. *J Geriatr Cardiol*. 2017 Nov; 14(11):679-87.
49. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, Vis MM, Baan J Jr, Koch KT, Peters RJ, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. The prognostic value of bleeding academic research consortium (**BARC**)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the **TIMI** (Thrombolysis In Myocardial Infarction), **GUSTO** (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and **ISTH** (International Society on Thrombosis and Haemostasis) **bleeding classifications**. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13; 63(18):1866-75.
 50. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. **Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium**. *Circulation* 2011; 123:2736–47
 51. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. **Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation**. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2490–9.
 52. Rao SV, O’Grady K, Pieper KS, et al. **Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes**. *Am J Cardiol* 2005; 96:1200–6.
 53. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on **access and non-access site bleeding** in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4:191–7.
 54. Gili S, D’Ascenzo F, Lococo MF, Moretti C, Gaita F, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Henriques JP, Saucedo J, González-Juanatey JR, Wilton SB, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Huczek Z, Nie SP, Fujii T, Correia L, Kawashiri MA, García-Acuña JM, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulou I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Scarano S, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahashi T, Sakata K, Yamagishi M, **Kalpak O**, Kedev S., **Impact of blood transfusion on in-hospital myocardial infarctions according to patterns of acute coronary syndrome: Insights from the BleeMACS registry**. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15; 221:364-70.
 55. Altman DG. Relation between several variables. In: Altman DG, ed. **Practical statistics for medical research**. London: Chapman and Hall; 1991. p. 325-61.
 56. Tushar Vijay Sakpal. **Sample Size Estimation in Clinical Trial**. *PICR* April-June 2010 Vol 1 Issue 2:67-69.
 57. Moher D, Dulberg S C, Wells G. **Statistical Power, Sample Size, and Their Reporting in Randomized Controlled Trials**. *JAMA*. 1994; 272:122-124

58. International **Ethical Guidelines** for Biomedical Research Involving Human Subjects (3rd ed.). Geneva: CIOMS in collaboration with WHO. ISBN 9290360755. Retrieved 1 December 2014.
59. Goel K., Gupta T., Kolte D., et al. (2017) Outcomes and temporal trends of inpatient percutaneous coronary intervention **at centers with and without on-site cardiac** surgery in the United States. **JAMA Cardiol** 2017 2:25–33
60. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, Horwitz PA. ; **Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.**; **JACC Cardiovasc Interv.** 2013 Aug; 6(8):814-23
61. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. **Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials.** **JACC Cardiovasc Interv.** 2016 Jul 25; 9(14):1419-34.
62. Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, Subherwal SS, Feldman DN, Garratt KN, Curtis JP, Messenger JC, Rao SV. **The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011).** **J Am Coll Cardiol.** 2013 Jan 29; 61(4):420-6.
63. Rashid M, Rushton CA, Kwok CS, Kinnaird T, Kontopantelis E, Olier I, Ludman P, De Belder MA, Nolan J, Mamas MA. **Impact of Access Site Practice on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Following Thrombolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the United Kingdom: An Insight From the British Cardiovascular Intervention Society Dataset.** **JACC Cardiovasc Interv.** 2017 Nov 27; 10(22):2258-65
64. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P; **MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial.** **Lancet.** 2015 Jun 20; 385(9986):2465-76
65. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; **CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock.** ; **N Engl J Med.** 2017 Dec 21; 377(25):2419-32.

66. Rinfret S, Kennedy WA, Lachaine J, et al. **Economic impact of same-day home discharge** after uncomplicated transradial percutaneous coronary intervention and bolus-only abciximab regimen. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3:1011–19.
67. Kołtowski Ł, Filipiak KJ, Kochman J, Pietrasik A, Huczek Z, Balsam P, Lewandowski A, Chojnacka K, Opolski G, Wrona W. **Cost-effectiveness of radial vs. femoral** approach in primary percutaneous coronary intervention **in STEMI** - Randomized, control trial. *Hellenic J Cardiol*. 2016 May - Jun; 57(3): 198-202
68. Shigeru Saito, Takaaki Isshiki, Takeshi Kimura, Hisao Ogawa, Hiroyoshi Yokoi, Masakatsu Nishikawa,; Shunichi Miyazaki, Yuko Tanaka;Masato Nakamura, on behalf of the PRASFIT-ACS and PRASFIT-Elective Investigators ; **Impact of Arterial Access Route on Bleeding Complications** in Japanese Patients ndergoing Percutaneous Coronary Intervention – Insight From the **PRASFIT Trial** – *Circ J* 2015; 79:1928 – 37
69. Mauricio G. Cohen, E. Magnus Ohman ; **Should the Benefit of Transradial Access Still Be Questioned?**; *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 9, Issue 9, 9 May 2016, Pages 908-10
70. Scherthaner C, Hammerer M, Harb S, Heigert M, Hoellinger K, Lassnig E, Maurer E, Schuler J, Siostrzonek P, Ulmer H, Winter A, Altenberger J. **Radial versus femoral access site for percutaneous coronary intervention in patients suffering acute myocardial infarction** : A randomized prospective multicenter trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Sep 12. 017-1260-5

7 Прилози

ПРАШАЛНИК

Име и презиме			
датум	Период Б , 30, 180, 365		
Настани	да	не	Датум и забелешка
Смрт			
Иктус			
Ре Инфаркт			
ТВР			
ПКИ на друга артерија			
Испратен на Бај пас			
Уредна коронарографија			
Гастрично крвање			
Друго крвање			
Срцева слабост			
Други хоспитализации			
Рака	болка-студ-оток		Нема потешкотии
Нога	болка-студ-оток		Нема потешкотии
Подносливост на напор	Не поднесува		Добро поднесува
Градна болка			
Во мир			
Во напор			

ЕКГ	ритам	спроводливост	СТ и.е.-елевација-депресија
КСТ	уреден	патолошки	Неможност-недијагностички
Ехокард	ЕФ	аневризма	ЛВЕДд

лек	доза	лек	доза
АСА		ППИ	
Клопидогрел		Фуросемид	
Статин		Спиринолактон	
Б блокер		АЦЕ инхибитор	
Калциум антагонист		АРБ	