



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET BANJA LUKA



ENES OSMANOVIĆ

**FARMAKOLOŠKA PROFILAKSA
ATRIJALNE FIBRILACIJE
NAKON
HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE
MIOKARDA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2019.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



ENES OSMANOVIC

**PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS
OF ATRIAL FIBRILLATION
AFTER
SURGICAL MYOCARDIAL
REVASCULARIZATION**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2019

1. Mentor – Prof. dr sc. med. Miodrag Ostojić, specijalista interne medicine, subspecijalista kardiologije, FESC, FACC, SCAI, akademik SANU, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Inostrani član Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske, Bosna i Hercegovina.
2. Naslov doktorske disertacije: **Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda.**
3. **Rezime**

Postoperativna atrijalna fibrilacija (POAF) povezana je s višom stopom postoperativnih komplikacija i smrtnosti te dužom hospitalizacijom i povećanim troškovima liječenja. Dizajnirali smo i proveli, randomizirano, događajem uslovljeno kliničko ispitivanje farmakološke profilakse u kojem je događaj od interesa POAF, a u svrhu redukcije rizika od postoperativnih, potencijalno opasnih komplikacija asociranih s ovim pretkomornim poremećajem srčanog ritma. Uključili smo 240 stabilnih koronarnih srčanih bolesnika, slučajno razvrstanih u tri terapijske grupe po 80 bolesnika: grupa A (BB, betablokator, komparator), grupa B (BB+Amiodaron) i grupa C (BB+Statin), koji su ranije usmjereni za elektivnu hiruršku revaskularizaciju miokarda. Ovo kliničko ispitivanje analizirano je po principu "intencije za liječenje", a zanimalo nas je da li je intervencija kombiniranom terapijom korisnija od tretmana komparatorom. Rezultati: događaj od interesa POAF razvilo je 66 od ukupnih 240 bolesnika. Kvantificiran broj novih slučajeva POAF najmanji je u grupi B i iznosi 14 (17.5%) bolesnika, u komparator grupi (dosadašnji standard, BB) imali smo 25 (31.25%) novih slučajeva, a iz grupe C ukupno 27 (33.75%) novih slučajeva. Apsolutni rizik redukcije je 13.75%, ≈14% manje POAF bilo je u grupi B u odnosu na komparator. Relativni rizik redukcije je 56% (RR 0.56, p=0.04). Broj potreban za liječenje (Number Needed to Treat, NNT) je 7.27. U grupi C POAF je razvilo 33.75% bolesnika u odnosu na komparator. Apsolutni rizik je bio zanemarivo veći u grupi C (2.5%, NS). Kalkulirani broj za negativan učinak (Number Needed to Harm, NNH) je visok i iznosi 40. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je profilaksa POAF kombiniranom terapijom BB+Amiodaron najbolje redukovala učestalost POAF.

4. **Ključne riječi:** *farmakološka profilaksa, amiodaron, rosuvastatin, POAF, CABG.*

5. Naučna oblast: Kardiologija.
6. Naučno polje: Poremećaj srčanog ritma.
7. Klasifikaciona oznaka za datu oblast prema CERIF šifrarniku: B 530.
8. Tip odabrane licence kreativne zajednice (creative commons): Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima

1. Mentor – Prof. dr sc. med. Miodrag Ostojić, Internal Medicine Specialist, Sub-specialist in cardiology FESC, FACC, SCAI, academic SANU, Faculty of Medicine, University of Belgrade. International member Academy of Sciences and Arts of the Republika Srpska, Bosnia and Herzegovina.
2. Title of doctoral dissertation: **Pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization.**

3. **Resume**

Postoperative Atrial Fibrillation (POAF) is associated with a higher rate of postoperative complications and mortality, as well as with longer hospitalization and increased treatment costs. We have designed and performed a randomized, event-triggered clinical trial of pharmacological prophylaxis in which the event of interest is POAF, with a view to reducing the risk of postoperative, potentially dangerous complications associated with this arrhythmia. We included 240 stable patients with a coronary heart disease, who were referred to elective surgical revascularization of the myocardium. The patients were randomly classified into three therapeutic groups of 80 patients each: group A (BB, betablocker, comparator), group B (BB + Amiodaron) and group C (BB + Statin). This clinical trial was analyzed according to the "intent to treat" principle. The goal was to establish whether intervention by combination therapy was more useful than a comparator treatment. Results: an event of interest (POAF) has occurred in 66 of the total 240 patients. Number of new POAF cases is the lowest in Group B and is 14 (17.5%) of the patients, compared to 25 (31.25%) new cases in the comparator group (current standard BB), and 27 new cases (33.75%) in group C. Absolute risk of reduction was 13.75%, ≈14% less POAF was in group B compared to comparator. Relative reduction risk is 56% (RR 0.56, p = 0.04). Number Needed to Treat (NNT) is 7.27. In group C, 33.75% of patients developed POAF compared to the comparator. Absolute risk was negligently higher in group C (2.5%, NS). The number needed to harm (NNH) is high and is 40. The results of our research show that prophylaxis of POAF with combined therapy BB + Amiodaron was the most efficient one.

4. **Key words:** *pharmacological prophylaxis, amiodarone, rosuvastatin, POAF, CABG.*

5. Scientific Area: Cardiology.
6. Scientific Area: Heart Rhythm Disorder.
7. Classification code CERIF: B 530.
8. Type of License Selected Authorship (creative commons): non-commercial - shared under the same conditions

Zahvalnica

Disertacija je izrađena u Specijalnoj bolnici "Centar za srce BH" Tuzla i Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci.

Zahvaljujem svom uvaženom mentoru, Akademiku Prof. dr Miodragu Ostojiću iz Beograda na ukazanom povjerenu, snažnom pozitivnom poticaju, nesebičnoj svesrdnoj pomoći koju mi je pružio u svim fazama izrade disertacije i što mi je na takav način ugradio i optimizirao mlazni pogon za budući naučno-istraživački rad.

Generalnom direktoru Specijalne bolnice "Centar za srce BH" Tuzla Prof. dr med. sc. Emiru Kabilu i Prof. dr med. sc. Emiru Mujanoviću, šefu kardiovaskularnog odjeljenja koji su mi omogućili rad i stvorili sve potrebne organizaciono-tehničke i pravne prepostavke za izvođenje istraživanja.

Šefu interventnog kardiološkog odjeljenja "Centar za srce BH" Tuzla Prim. dr FESC Ibrahimu Terziću koji me nesebično podržava i pomaže u svakodnevnom radu, a koji je svojim znanjem i iskustvom dao važan doprinos u kvalitetu ovog rada.

Prof. dr Goranu Imamoviću, nefrologu i medicinskom direktoru zdravstvene ustanove "Fresenius Medical Care Deutschland" na recenziji naučne misli iznešene u ovom radu, na korisnim primjedbama i sugestijama u otklanjanju propusta koje nisam uočio.

Dr med. sc. Mariji Polovini, kardiologu iz uže naučne oblasti o Atrialnoj fibrilaciji na recenziji i korisnim savjetima i sugestijama tokom izrade disertacije.

Profesorici Jeleni Erić-Marinković, Profesorici Univerziteta u Beogradu, koja je prihvatala da analizira tezu i što su njeni komentari i korisne sugestije unaprijedili naš rad.

Prim. Dr med. sc. Sevleti Avdić, kardiologu iz uže naučne oblasti o Atrialnoj fibrilaciji na ideji i korisnim savjetima tokom izrade disertacije.

Prof. dr med. sc. Fahiru Barakoviću mom prvom mentoru tokom stručnog usavršavanja. Bliskim saradnicima na nesebično podijeljenom znanju i iskustvu: Doc.dr med. sc. Suadu Keranoviću, Doc.dr med. sc. Nedžadu Kadriću, Mr med.sc. dr Mehdinu Hadžiselimoviću, Mr med.sc. dr Munibi Softić, Prof. dr med. sc. Jasminu Čaluku, Mr med.sc. dr Adnanu Deliću, Mr med.sc. dr Samedu Djedoviću, Mr ph. Dženiti Mišić, Dr Uni Pajić, Dr Enesu Kruši, Glavnoj sestri bolnice Refiki Alić, odgovornim sestrama Erni Sejfulović, Amiri Imširović kao i drugim kolegama Centra za srce BH koji su mi na bilo koji način pomogli i tako doprinijeli realizaciji ovog istraživanja.

Zahvalnost dugujem Slavici Serdar-Janjuš na nesebičnoj pomoći u korespondenciji sa administracijom doktorskog studija na Medicinskom fakultetu Banja Luka.

Prijateljima: Shawn Roberts, Chicago, Illinois i Miralemu Sarajliću, na pruženoj pomoći pri tehničkom uređenju ovog rada. Posebnu zahvalnost s izrazima velikog poštovanja dugujem i iskrenim prijateljima iz Beograda: Miri i Mladenu Vračević koji su mi otvorili svoj topli dom za boravak u Beogradu tokom mojih radnih posjeta.

Posebnu zahvalnost svakako dugujem svojoj voljenoj porodici, sinu Zlatanu i supruzi Sadiji na ljubavi, razumijevanju, strpljenju i svakodnevnoj izdašnoj podršci što sve ovo čini još više vrijednim.

Veliko hvala majci Bahriji i sestrama: blizankinji Seni i sestri Đani, koje su svaka na svoj način doprinijele mom razvoju tokom ovog vremena.

Disertaciju posvećujem sinu ZLATANU sa željom da odlučno slijedi svoj put naučnog stvaralaštva.

SADRŽAJ	I
1 UVOD	1
1.1 DEFINICIJA PRIMARNOG DOGAĐAJA	2
1.1.1 <i>Elektrofiziološka definicija/dijagnoza</i>	2
1.1.2 <i>Klinička definicija/dijagnoza</i>	2
1.2 MEHANIZAM NASTANKA I ELEKTRIČNI REMODELING U ATRIJALNOJ FIBRILACIJI	5
1.3 ETIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK ATRIJALNE FIBRILACIJE	6
1.4 KLINIČKE MANIFESTACIJE I DIJAGNOZA	7
1.5 PROFILAKSA POSTOPERATIVNE ATRIJALNE FIBRILACIJE	8
1.6 BETABLOKATORI.....	10
1.7 AMIODARON.....	11
1.8 STATINI	12
2 HIPOTEZA	14
2.1 RADNA HIPOTEZA.....	14
2.2 NULTA HIPOTEZA	14
3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	15
4 MATERIJAL I METODE.....	16
4.1 IMPLEMENTACIJA	16
4.2 KRITERIJI UKLJUČENJA:	16
4.3 KRITERIJI ISKLJUČENJA:	16
4.4 MJERE ISHODA:	17
4.5 VELIČINA UZORKA (SAMPLE SIZE CALCULATION).....	18
4.6 RANDOMIZACIJA	20
4.7 ISPITANICI	21
4.8 DIZAJN: RANDOMIZIRANI, DUPLO SLIJEPI, KONTROLIRANI KLINIČKI OGLED	23
4.9 INTERVENCIJA (TERAPIJSKI REŽIM).....	25
4.10 STATISTIČKE METODE.....	26
4.10.1 <i>Analiza vremena do nastupanja događaja – (Survival analysis)</i>	29
4.10.2 <i>Funkcija rizika (hazardna stopa)</i>	30
4.10.3 <i>Koks-ov model paralelnog rizika</i>	31
4.10.4 <i>Ostale statističke metode</i>	32
5 REZULTATI	36
5.1.1 <i>Primarna krajnja tačka: POAF - evaluacija i kvantifikacija povezanosti</i>	51

5.2 ANALIZA DOŽIVLJENJA (SURVIVAL ANALYSIS)	53
5.2.1 Kumulativna incidenca.....	53
5.2.2 Funkcija hazarda (Hazard function).....	59
5.2.3 Koks-ov model proporcionalnog rizika.....	61
6 DISKUSIJA.....	63
6.1 OPŠTI PREGLED	63
6.2 STUDIJSKA POPULACIJA	68
7 LIMITACIJE.....	107
8 ZAKLJUČCI	108
9 LITERATURA	109
Lista skraćenica	V
Popis slika.....	VII
Popis tabela.....	XII
10 PRILOG 1.....	XIV
Statistički dodatak	XIV
10.1 STAROSNA DOB	XIV
10.2 SPOL.....	XVII
10.3 INDEX TJELESNE MASE (BMI).....	XIX
10.4 PUŠAČKI STATUS.....	XXII
10.5 TIP LEZIJE.....	XXIV
10.6 PREOPERATIVNA SISTEMSKA HIPERTENZIJA (HTA)	XXVI
10.7 HIPERLIPOPROTEINEMIJA (HLP).....	XXVIII
10.8 DIABETES MELLITUS (DM)	XXX
10.9 HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (COPD)	XXXII
10.10 OPERATIVNI PRISTUP	XXXIV
10.11 TIP OPERACIJE.....	XXXVI
10.12 UKUPAN BROJ GRAFTOVA.....	XXXVIII
10.13 VOLUMEN KRVNE KARDIOPLEGIJE	XXXIX
10.14 VRIJEME POPREČNOG KLEMOVANJA AORTE	XLI
10.15 TRAJANJE KARDIOPULMONALNOG BAJPASA (CPB)	XLIV
10.16 SISTOLNI KRVNI PRITISAK (SBP)	XLVII
10.17 DIJASTOLNI KRVNI PRITISAK (DKP).....	XLIX
10.18 SINTAX SKOR	LI
10.19 PREOPERATIVNA SRČANA FREKVENCija	LV

10.20	PREOPERATIVNI C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP)	LVII
10.21	PREOPERATIVNA VRIJEDNOST NATRIJUMA	LX
10.22	PREOPERATIVNA VRIJEDNOST KALIJUMA	LXII
10.23	PREOPERATIVNA VRIJEDNOST KALCIJUMA	LXIV
10.24	PREOPERATIVNA VRIJEDNOST MAGNEZIJUMA	LXVI
10.25	PREOPERATIVNA VRIJEDNOST INR-A	LXIX
10.26	PREOPERATIVNA VALVULARNA DISFUNKCIJA (MITRALNA REGURGITACIJA).....	LXXI
10.27	INTERVENTRIKULARNA DIMENZIJA SEPTUMA (IVS)	LXXIII
10.28	HIPERTROFIJA LIJEVOG VENTRIKULA (HLV)	LXXV
10.29	AP DIMENZIJA LIJEVOG ATRIJA (LAD)	LXXVII
10.30	DIJASTOLNA DIMENZIJA LIJEVOG VENTRIKULA (LVIDD)	LXXX
10.31	PREOPERATIVNA EJEKCIIONA FRAKCIJA (EFLV)	LXXXIII
10.32	DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LIJEVOG VENTRIKULA (DDLV)	LXXXV
10.33	POSTOPERATIVNA POTREBA ZA INOTROPNOM PODRŠKOM.....	LXXXVII
10.34	PROLONGIRANA MEHANIČKA VENTILACIJA ($\geq 24\text{h}$)	LXXXVIII
10.35	POSTOPERATIVNA POTREBA ZA INTRAORTALNOM BALON PUMPOM.....	XC
10.36	POSTOPERATIVNE VRIJEDNOSTI ERITROCITA	XCII
10.37	POSTOPERATIVNE VRIJEDNOSTI HEMOGLOBINA	XCIV
10.38	POSTOPERATIVNE VRIJEDNOSTI C-REAKTIVNOG PROTEINA (CRP).....	XCVI
10.39	DANI BORAVKA U BOLNICI I JEDINICI INTENZIVNE TERAPIJE	XCIX
	Prilog 2.....	CIV
	Odluka etičkog komiteta.....	CIV
	Prilog 3.....	CVI
	Informacija bolesnicima o problemu i pristanak za sudjelovanje u istraživanju	CVI
	Prilog 4.....	CVIII
	Uputstvo bolesnicima za upotrebu dodijeljenog terapijskog tretmana	CVIII
	Prilog 5.....	CX
	Procedura za provođenje istraživanja	CX
	Prilog 6.....	CXII
	Euroscore	CXII
	Prilog 7.....	CXIII
	Istraživački protokol	CXIII
	Biografija autora	CXV
	Prilog 7.....	CXVI
	Izjava o autorstvu.....	CXVI
	Prilog 8.....	CXVII
	Izjava	CXVII

Prilog 9.....	CXVIII
Izjava	CXVIII
Prilog 10.....	CXIX
Podaci o autoru odbranjene doktorske disertacije	CXIX
Prilog 11.....	CXX
Uvjerenje	CXX
Prilog 12.....	CXXI
Originality report	CXXI

1 UVOD

Savremeno liječenje koronarne bolesti srca podrazumijeva pored medikamentognog tretmana, perkutane koronarne intervencije (Percutane coronaire intervention-PCI) bez ili sa implantacijom stenta i hiruršku revaskularizaciju miokarda. Aortokoronarni bajpas (Coronary artery bypass grafting-CABG) je operacija na srcu kojom se premošćuje suženje epikardnih koronarnih krvnih sudova. Zbog raširenosti koronarne bolesti CABG je najčešće izvođena hirurška intervencija u svijetu.

Prva hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) je načinjena u Sjedinjenim Američkim Državama, 2. Maja 1960. god., na "Albert Einstein College of Medicine - Bronx Municipal Hospital Center" sa voditeljima tima Dr. Robert Goetz i Dr. Michael Rohman i asistentima Dr. Jordan Haller i Dr. Ronald Dee [1]¹.

Poslednjih decenija znatno se usavršila hirurška terapija koronarne bolesti kao i operaciona tehnika koje značajno produžavaju život bolesnika i doprinose poboljšanju kvaliteta života. Međutim, uprkos sve boljim uspjesima operativnog tretmana koronarne bolesti nerijetko se javljaju i komplikacije u ranom postoperativnom periodu. Isto tako danas se zbrinjavaju i bolesnici sa znatno većom starosnom dobi nego ranije odnosno bolesnici sa većim operativnim rizikom i mortalitetom [2]. Pretkomorsko treperenje (Arrhythmia Absoluta, Fibrillatio atriorum-FA, atrijalna fibrilacija-AF), auskultacijom absolutna disritmija, najčešća je tahikardija odnosno tahidisritmija koja iziskuje liječenje i skoro je svakodnevni klinički problem kardiologa ili ljekara opšte prakse [3]. Dijagnoza atrijalne fibrilacije zahtijeva dokumentaciju srčanog ritma pomoću EKG-a koji pokazuje tipičnu sliku irregулarnog ritma, nepravilne RR intervale, različite ili nevidljive P valove, a po prihvaćenoj konvenciji epizoda poremećaja srčanog ritma u trajanju 30 sekundi je dijagnostički relevantna. Na temelju prezentacije, trajanja i spontanog prestanka epizoda atrijalne fibrilacije tradicionalno se razlikuju pet vrsta AF: prva dijagnoza, paroksizmalna (samolimitirajuća, uglavnom prestaje spontano ili uz primjenu lijeka do 7 dana od nastanka sa epizodama varijabilne učestalosti), perzistentna (epizoda atrijalne fibrilacije koja ne prestaje spontano u roku od 7 dana te nalaže ili medikamentnu intervenciju ili elektrokonverziju, uglavnom se javlja kod bolesnika koji su već imali paroksizme

¹ Većina biomedicinskih časopisa danas se pridržava numeričkog Vancouverskog sistema citiranja. Dobio je naziv prema kanadskom gradu Vancouveru gdje se godine 1978. sastao Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (ICMJE-International Committee of Medical Journal Editors) te donio prvu verziju Jedinstvenih zahtjeva za rukopise namjenjene za objavlјivanje u biomedicinskim časopisima (engl. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals).

atrijalne fibrilacije kao progresija bolesti), dugotrajna-perzistentna (traje do godinu dana, longstanding atrijalna fibrilacija, ali se kod nekih bolesnika može donijeti odluka o eventualnoj konverziji u sinusni ritam) i permanentna ili trajna atrijalna fibrilacija (što je izraz za bolesnike s perzistentnom atrijalnom fibrilacijom za koje se donosi odluka da trajno ostaju u atrijalnoj fibrilaciji, a da se samo trajno kontrolira srčana frekvencija). S druge strane pak, treba imati u vidu i kliničke tipove atrijalne fibrilacije u koje pored postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) dolaze i: sekundarna atrijalna fibrilacija u sklopu struktturnih bolesti srca (sistolne i dijastolne disfunkcije, dugogodišnje sistemske arterijske hipertenzije sa hipertrofijom lijeve komore i/ili druge strukturne bolesti srca u kojima je atrijalna fibrilacija (AF) čest uzrok hospitalizacije i prediktor lošeg ishoda. Ovde se ubrajaju i: fokalna AF, genetski uvjetovana kao mono ili poligenska atrijalna fibrilacija, atrijalna fibrilacija u atletičara, kao i atrijalna fibrilacija u bolesnika sa bolestima srčanih zalistaka: mitralnom stenozom ili prostetskim srčanim zalistkom [4].

1.1 Definicija primarnog događaja

Preporučena definicija postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) sadrži *elektrofiziološku* i *kliničku* dijagnozu.

1.1.1 Elektrofiziološka definicija/dijagnoza

EKG² snimak (1 ili više EKG odvoda) s EKG obilježjima atrijalne fibrilacije u trajanju od najmanje 30 sekundi ili za vrijeme trajanja EKG snimanja (ako je < 30 sekundi).

1.1.2 Klinička definicija/dijagnoza

Klinički značajna (intraoperativna i postoperativna AF) POAF koja zahtijeva liječenje ili antikoagulans i/ili produženje hospitalizacije (klasa I, nivo dokaz C, koncenzus ili mišljenje eksperata i / ili male studije, retrospektivne studije, registri) [5] [6].

Suprotno očekivanom, napredak hirurgije u liječenju koronarne bolesti srca nije u isto vrijeme dovelo i do većeg smanjenja postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF). Postoperativna atrijalna fibrilacija često je udružena s drugim kardiovaskularnim bolestima kao što su hipertenzija, zatajenje srca, koronarna bolest srca, valvularna bolest srca te šećernom bolesti. Atrijalna fibrilacija je supraventrikularna disritmija koju karakterizira haotična, nepravilna i potpuno dezorganizovana električna aktivacija atrija s posljedičnim gubitkom mehaničke funkcije atrija. To je ujedno i najčešća disritmija u

² elektrokardiogram

kliničkoj praksi. Zastupljena je u opštoj populaciji 1-2%, s tim da se njena incidencija povećava sa godinama života. U dobi od 65-80 godina zastupljena je oko 5%, a 9-13% kod opšte populacije iznad 80 godina [7]. POAF je česta komplikacija općenito nakon hirurških zahvata, javi se u 5% svih hirurških bolesnika, a znatno se češće javi, i to 12-44% bolesnika nakon pulmonalne i ezofagealne hirurgije. Učestalost postoperativne atrijske fibrilacije (POAF) nakon hirurških zahvata i dalje je nejasna. Pregledom relevantnih izvještaja objavljenih u posljednjih 20 godina vidimo da je čestalost postoperativne atrijalne fibrilacije i dalje visok. Prijavljene incidence su varijabilne i u rasponu od 10 - 65%. Ovaj raspon je veoma širok jer studije koje ispituju POAF nakon koronarne hirurgije (CABG) razlikuju se u osnovnim karakteristikama pacijenata, vrsti operacije, metodama otkrivanja i definicijama POAF. Procjenjuje se da je incidencija POAF nakon kardijalne hirurgije 15-45%, a povećava se na oko 50% nakon kombinirane operacije (CABG + valvularna hirurgija) [8]. Očekuje se da će incidencija rasti u budućnosti, jer je i populacija koja se usmjerava za kardijalnu hirurgiju sve starija, a učestalost atrijalne fibrilacije povezana je sa starosnom dobi [9]. POAF je jedna je od najčešćih prolaznih komplikacija nakon hirurške ravaskularizacije miokarda. U članku kojeg su 2012. godine objavili autori Omae Takeshi i Yuichi Kammura učestalost atrijalne fibrilacije nakon koronarne hirurgije veća je nego sve ostale navedene komplikacije zajedno [10]. Postoperativna ponavljana torakotomija ("redo" thoracotomy) bila je zastupljena sa 2%, insuficijencija bubrega 5%, cerebrovaskularni infarkt 2.5%, respiratorna insuficijencija 6%, gastrointestinalna insuficijencija 2%, a učestalost atrijalne fibrilacije čak 30% što je više nego sve ove komplikacije zbrojene zajedno [11]. Pojava POAF u kardiohirurgiji udružena je sa revaskularizacijom miokarda, zamjenom valvula, kao i u kombinovanim operacijama. Kod nekih bolesnika može biti asimptomatska, ali može biti praćena veoma teškim simptomima hipotenzije, srčanog popuštanja, sinkope, sistemskih ili embolije pluća, perioperacionog infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta i povećanjem hirurškog mortaliteta [12].

Da je POAF perzistentan problem i da je skroman napredak učinjen u razumjevanju, predviđanju i smanjenju ove pojave liječenjem, dobro ilustruju i iskustva u praćenju POAF u jednoj instituciji u periodu praćenja od 20 godina (od 1986 do 2005 godine). U retrospektivnoj studiji (analiza operativnih postupaka i postoperativnih komplikacija), koji su objavili autori Shen i sar. incidencija POAF 20 godina nije bila ispod 23% kod bolesnika nakon koronarne hirurgije odnosno 25% kod svih bolesnika koji su usmjereni na kardijalnu hirurgiju [13].

Osim što je tako čest događaj dimenzija problema ogleda se i u njegovoj asocijацији sa mortalitetom. POAF povećava smrtnost nakon CABG \approx 2 puta (OR 1.95, p=0.0007) [14]. Kratkoročna i dugoročna smrtnost povezana s novim naletom POAF nakon CABG evaluirana je u sistematskom pregledu i meta-analizi u koju je ušlo 11 studija pa i ranije pomenuta studija autora iz 2004.godine. Rezultati meta-analize izvještavaju o povećanom ukupnom mortalitetu asociranim POAF 2 puta (OR 2.29, 95% CI:1.74–3.01) [15]. Stopa smrtnosti od 30 dana nakon CABG značajno je veća u bolesnika koji razviju POAF u odnosu na bolesnike koji su i dalje u sinusnom ritmu (2.5% vs. 1.5%; p<0.00001). I druge komplikacije su značajno više kod bolesnika sa POAF uključujući moždani udar (2.7% vs. 1.3%, p<0.00001), respiratorne insuficijencije (6.5% vs. 3.4%; p<0.00001), upale (5.2% vs. 2.5%, p<0.00001) i značajno duže hospitalizacije (11 vs. 8.9 dana; p<0.00001). Nema razlike kada je u pitanju infarkta miokarda (3.2% vs. 2.9%, p=0.44). Ovo su rezultati sistematskog pregleda i mata-analize koje su nedavno Kevin Phan i sar. objavili u European Journal of Cardio-thoracic surgery [16].

Postoperativna atrijalna fibrilacija obično se javlja drugog ili trećeg postoperativnog dana, a manje od 10% se događa prvi postoperativni dan [17,18]. Atrijalna fibrilacija se spontano vraća u ritam sinusa u roku od 24 sata u 80% slučajeva, a za 6-8 sedmica u više od 90%. Podaci iz nedavnih meta-analiza pokazuju da paroksizmalna atrijalna fibrilacija pridonosi povećanom riziku od moždanog udara, uz stopu događaja sličnu kao u hroničnoj atrijalnoj fibrilaciji [19,20]. Udružena je sa visokom incidencijom tromboembolijskih komplikacija, pogoršanjem zatajenja srca, moždanog udara, produženog boravka u jedinicama intenzivne njage i dužine ukupnog hospitalnog boravka te značajno većeg koštanja postoperativnog liječenja, a dugoročno gledano remeti kvalitet življjenja. Iako je nekoliko farmakoloških ili nefarmakoloških intervencija pokazalo značajno smanjenje učestalosti POAF još uvijek je sporno da li te intervencije dovode i do značajnog smanjenja moždanog udara ili drugih perioperativnih komplikacija. Međutim, nekoliko istraživanja je izvjestilo o minimalnom, ali značajnom skraćenju boravka u bolnici koje su imale strategiju profilakse POAF Amiodaronom, magnezijem ili batrijalnim pejsingom u kombinaciji sa betablokatorima [21]. Rađeno je nekoliko sličnih studija u kojima je ispitivan zajednički profilaktički učinak betablokatora i Amiodarona, međutim nema opisane studije koja istražuje učinak kombinovane terapije Amiodarona sa betablokatorom i betablokatora sa Statinom prema monoterapiji betablokatorom. Stoga je nejasno da li kombinovana terapija na takav način nudi dodatni benefit u profilaksi POAF u odnosu na monoterapiju. Isto tako nema opisane

randomizirane studije koja je imala za cilj da kombinovanu terapiju BB+Amiodaron primijeni kod bolesnika sa umjerenim rizikom budući da je taj kombinirani terapijski tretman preporučen za bolesnike s visokim rizikom. Za sada nema studija koje bi razlučile da li je sigurnija i pogodnija primjena Amiodarona u profilaktičke svrhe oralnim ili intravenskim putem. Također, još uvijek nije definisan optimalan betablokator kao ni najbolje startno vrijeme (pre-operativno, intra ili posto-perativno) za davanja odabrane preventivne terapije u redukciji neželjene POAF. Zbog zapaženih varijacija u intervenciji, različitih terapijskih režima i pristupa buduća istraživanja zahtjevaju standarde zasnovane na medicinskim dokazima (Evidence based medicine) za efikasan profilaktički režim POAF. Kako bi se odredio idealan profilaktički režim sa Amiodaronom u POAF naglašena je potreba za studijama sa većim uzorkom bolesnika [22,23].

1.2 Mehanizam nastanka i električni remodeling u atrijalnoj fibrilaciji

Mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije uključuje žarišnu (fokalno trigeriranu) aktivnost i kruženje ("re-entry") kao višetalasnu frakcioniranu depolarizaciju atrija, koje vrlo često koegzistiraju. U postoperativnom periodu mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije vjerovatno je povezan sa multiplim faktorima koji uključuju postojeće degenerativne promjene u atrijalnom miokardu i perioperativne uslove koji dovode do abnormalnosti u više elektrofizioloških parametara koji promoviraju razvoj atrijalne fibrilacije. Razumijevanje patofiziologije atrijalne fibrilacije znatno se promijenilo u posljednjih nekoliko desetljeća. Mehanizam nastajanja atrijalne fibrilacije uključuje prvenstveno inflamaciju i beta adrenergičnu aktivaciju [21,24] te oksidativni stres, postoperativni edem i upalnu reakciju atrijskog tkiva. Inflamatorna komponenta je okidač pojave u mehanizmu nastanka atrijalne fibrilacije zbog aktivacija sistema komplementa uz oslobođanje proinflamatornih citokina naročito naglašeno kod operacije sa upotrebom kardiopulmonalnog bypassa (on-pump hirurška tehnika). Stepen atrijalne inflamacije pozitivno je linearno povezan sa porastom heterogenosti atrijalne kondukcije. U nekoliko kliničkih studija lijekovi sa antiinflamatornim efektom su pokazali efektivnost u smanjenju incidence POAF nakon CABG ili valvularne hirurgije. Kortikosteroidi također reduciraju incidencu atrijalne fibrilacije inhibicijom oslobođanja citokina [24]. Prije nastupanja atrijalne fibrilacije EKG monitoringom se mogu uočiti promjene u dužini RR intervala (viši ili niži) što ukazuje na porast simpatičkog ili vagalnog tonusa [21]. Ovo sugerire da intervencije, koje mogu modulirati i simpatički i parasimpatički nervni system, mogu donijeti benefit u supresiji postoperativne disritmije. Prevaga vagusa

favorizira "macro re-entry" mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije dok prevaga simpatikusa favorizira abnormalnu automatičnost [24]. Oksidativni stres se događa zbog disbalansa pro-oksidansa i antioksidansa. Oksidativno oštećenje utiče na kreatin kinazu miofibrila koja je važan kontrolor miocitnog kontraktiliteta i tako utiče na težinu kontraktilne disfunkcije, strukturalni i elektrofiziološki remodeling [17]. Remodeliranje atrijskog miokarda tako se zbiva na anatomske, ćelijske i elektrofiziološke nivo. U bolesnika sa postoperativnom POAF je i usprkos sličnim dimenzijama lijevog atrija, nađena expresija gena koji su odgovorni za intersticijalnu fibrozu kao što je kolagen i konektivni tkivni faktor rasta (connective tissue growth factor CTGF) što je bilo udruženo i sa expresijom pripadajućeg veznog proteina, N-cadherin i gap veznog proteina, connexin-43, koji su važni medijatori u elektrofiziologiji lijevog atrija. Expresija connexin-40 je bila nepromijenjena, što je u kontrastu sa rezultatima drugih kliničkih studija, koje su pokazale da je atrijalna fibrilacija bila udružena i sa somatskim mutacijama ili expresijom i connexina-40 [25]. Neke recentne studije su pokazale da angiotenzin II aktivira mali gvanozin trifosfat (GTP)-vezani protein-Racl dovodeći do sinteze kolagena, "fibroze" i atrijalnog remodeling [26], a blokatori receptora angiotenzina II (ARBs) su pokazali da preveniraju novonastalu i rekurentnu atrijalnu fibrilaciju [27]. Rac1-protein intracelularni je prenosilac signala uključen u regulaciju nikotinamid adenin dinucleotid fosfata-NADPH. Aktivacija Racl medijatora NADPH je povišena u atrijima bolesnika i životinja sa atrijalnom fibrilacijom [28]. Rac1-protein posreduje atrijalnom remodelingu kroz povećanje expresije CTGF, N-cadherina i connexin-43. Novonastala AFib, vjerovatno, proizlazi iz posthirurških promjena u atriju koje ga čine osjetljivim na oba mehanizma: pokretanje i održavanje reentry aritmije, a uzroci još nisu potpuno definirani pa će se pojašnjeno temeljne patofiziologije nastanka atrijalne fibrilacije čekati još neko vrijeme.

1.3 Etiologija i faktori rizika za nastanak atrijalne fibrilacije

Faktori rizika udruženi sa pojavom POAF su tradicionalno stratificirani kao preoperativni, perioperativni i postoperativni [29].

Preoperativni: starija dob, hronična opstruktivna bolest pluća (COPD), nizak intenzitet fizičke aktivnosti u godini prije operacije, povećana tjelesna masa (povišen BMI), hipokalemija i hipomagnezemija te bolesnici kojima je prekinuto davanje betablokatora.

Perioperativni: perikarditis, povreda atrija tokom operacije, akutno proširenje atrija zbog pritiska i povećanog volumena, neadekvatna miokardna protekcija tokom trajanja

kardiopulmonalnog bajpasa, dužina vremena poprečnog klemovanja aorte (aortic cross clamp time duration), hiperadrenergički status (inotropna postoperativna podrška), hipoksemija (pulmonalne komplikacije), inflamacija (CRP, leukociti, fibrinogen), hipokaliemija, hipomagnezemija.

Postoperativni: prolongirana mehanička ventilacija, postoperativna pneumonija, korištenje intra aortalne balon pumpe, ukupna količina administriranih fluida.

1.4 Kliničke manifestacije i dijagnoza

Tokom epizode poremećaja srčanog ritma remeti se organizirana kontrakcija srčanih pretkomora što može dovesti do niza kliničkih situacija koje uključuju prije svega nekontrolisanu srčanu aktivnost, nelagodnu hemodinamsku nestabilnost pad sistemskog krvnog pritiska uslijed gubitka mehaničkog doprinosa atrijalnog punjenja, s tim u vezi je i omaglica pred očima, nesvjestica kao znak centralne hipoperfuzije, zatim srčano popuštanje i tromboembolijske događaje od kojih je najozbiljniji ishemski moždani udar. Anamneza, specifični laboratorijski i kardiološki testovi su dio evaluacije bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Svi bolesnici nisu simptomatični što je scenario asimptomatskog kliničkog toka, kada se atrijalna fibrilacija jedino može prepoznati na osnovu EKG-a. Kod simptomatske forme tipični simptomi atrijalne fibrilacije uključuju osjećaj lutanja srca, ubrzanog rada srca (palpitacije), zamor, otežano disanje, gubitak daha, redukcija disajnog kapaciteta u naporu, pojačano mokrenje. Teški simptomi su dispneja u miru, angina, presinkopa, a rjeđe i sinkopa. Neki od ovih bolesnika imaju embolički događaj, ili pak izvan nastupanja atrijalne fibrilacije, desnostranu srčanu slabost (periferni edemi, povećanje težine i ascites). Tokom epizode atrijalne fibrilacije gubitak organizirane kontrakcije atrija može dovesti do niza kliničkih prezentacija koji uključuju prije svega srčano zatajenje i tromboembolijske cerebrovaskularne događaje, te ishemiju miokarda. Zbog gubitka svršishodne atrijalne kontrakcije uz poremećen hronotropni odgovor kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom mogu se ispoljiti simptomi i znaci akutnog ili progresije hroničnog srčanog zatajenja, iznenadna srčana smrt posebno u bolesnika koji imaju skriven ili manifestni akcesorni snop. Najčešća potencijalna opasnost postoperativne POAF je nastanak tromboembolijskih događaja. Stagnacija krvi predisponirajući je faktor za stvaranje tromba, osobito u aurikuli lijevog atrija, odakle se mogu tokom atrijalne fibrilacije mobilizirati. Opasnost embolizacije u POAF posebno je izražena prilikom konverzije iregularnog u sinusni ritam. Pored simptoma, POAF se prvenstveno dijagnostikuje EKG-om, gdje se umjesto regularnog ritma verificira

iregularna dezorganizovana, haotična, vrlo brza atrijalna aktivnost, te se atriji mogu kontrahovati i brzinom 400-600 kontrakcija u minuti. Atrioventrikularni čvor (AV-čvor) provodi samo manji dio depolarizacijskih valova iz atrija prema ventrikularnom miokardu. Najkraći RR interval odgovara periodu refrakternosti AV-čvora. Neki depolarizacijski valovi uđu u AV čvor ali u njemu postupno gube intenzitet i isčezavaju. Ventrikuli se ne depolariziraju pa u elektrokardiogramu (EKG) izostane ventrikularni depolarizacijski kompleks. S obzirom da tokom atrijalne fibrilacije izostaje organizirana atrijska aktivnost u EKG-u izostaje P-val koji odražava depolarizaciju atrija. U atrijalnoj fibrilaciji normalan P-val je zamjenjen brzo oscilirajućim f-valovima koji su različiti po veličini, obliku i vremenu pojavljivanja, udruženi sa iregularnim brzim odgovorom ventrikula kada atrioventrikularno sprovođenje nije oštećeno. AHA/ACC smjernice za CABG preporučuju kontinuirani elektrokardiografski monitoring za sve bolesnike najmanje 48 sati nakon operacije (Class I) [30]. Telemetrijsku sumnju na pojavu POAF treba potvrditi snimanjem 12-kanalnog elektrokardiograma (EKG). Dijagnostička obilježja AF na elektrokardiogramu uključuje gubitak P-valova i prisutnost irregулarnog ventrikularnog odgovora [31].

U bolesnika nakon operacije POAF se najčešće verificira i dijagnostikuje tokom kontinuiranog EKG monitoringa, perioperativno i dalje postoperativno u jednici intenzivne njegе i na odjelu. Transtorakalni ehokardiogram treba učiniti u cilju evaluacije veličine desnog i lijevog atrija kao i oba ventrikula. Ehokardiogram može detektovati moguću valvularnu bolest srca, hipertrofiju lijeve komore, perikardijalnu bolest i procijeniti visinu pritiska desne komore. Također, može detektovati trombotske mase u lijevom atriju, a transezofagealna ehokardiografija se preporučuje kao senzitivnija metoda u njihovoј identifikaciji.

1.5 Profilaksa postoperativne atrijalne fibrilacije

Iako su trenutne mogućnosti liječenje atrijalne fibrilacije poboljašane: unaprijeđeni vodiči liječenja, poboljašan tretman kontrole ritma, kontrole srčane frekvencije, individualno prilagođena antikoagulantna terapija, poboljšano liječenje pratećih srčanih oboljenja, ipak morbiditet i mortalitet povezani sa POAF i dalje su neprihvatljivo visoki [32]. S obzirom da je POAF najčešća postoperativna komplikacija nakon hirurške revaskularizacije miokarda veliki značaj treba dati profilaksi POAF da bi se smanjio rizik od potencijalnog srčanog popuštanja, moždanog udara, smanjila potreba za antikoagulantnom terapijom u nekim bolesnika, da bi se smanjila dužina trajanja hospitalizacije i u konačnici smanjio

mortalitet. Uzimajući u obzir, da je mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije u postoperativnom periodu povezan sa multiplim faktorima što uključuje postojeće degenerativne promjene u atrijalnom miokardu, perioperativne uslove koji dovode do abnormalnosti u više elektrofizioloških parametara, oksidativni stres, aktivaciju autonomnog nervnog sistema, postoperativnu upalnu reakciju i edem tkiva, farmakološka profilaksa treba biti usmjerena u smislu da inhibira ili blokira ove mehanizme. Različite farmakološke i nefarmakološke strategije su korištene u profilaksi POAF nakon CABG. Efikasnost betablokatora, amiodarona, sotalola, magnezijuma i atrijalnog pejsinga je procjenjena u nekoliko randomiziranih i nerandomiziranih kliničkih studija [22,33]. Mnoge dosadašnje studije pokazale su pozitivan efekat sa različitim antiaritmiskim (betablokator, amiodaron, Ca-blokator, magnezijum) i nearitmiskim lijekovima (glucose-insulin-potassium, statinima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, kortikosteroidima, N-acetylcystein, ARB-blokatorima te ACI kao upstream terapijom) [22]. Do sada je izdato nekoliko izdanja praktičnih vodiča za prevenciju POAF. U bolesnika podvrgnutih CABG koji uključuju: ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS iz 2016.godine [4], American College of Chest Physicians (ACCP POAF Guidelines 2005), American College of Cardiology (ACC)/American Hearth Association (AHA)/European Society of Cardiology (ESC) 2006 POAF Guidelines, the ACC/AHA 2004 Coronary Artery Bypass Graft Surgery (CABG) Guidelines, i European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2006 POAF Guidelines [22,34], Cochrane sistematski pregledi intervencija za sprječavanje POAF kod bolesnika podvrgnutih CABG [34][35]. Pomenuti vodiči su konzistentni i oni naglašeno preporučuju upotrebu betablokatora u redukciji incidence POAF. Vodiči prepručuju da Amiodaron može biti dat kao alternativa ili dodatak betablokatorima u bolesnika sa visokim rizikom za nastanak POAF. Samo European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) podupire upotrebu magnezijuma kao dodatak drugim strategijama u redukciji POAF [36]. Da bi se na neki način prevenirale fluktuacije u autonomnom sistemu u farmakološkoj profilaksi POAF su vrlo bitni i najčešće korišteni betablokatori, Amiodaron i Sotalol, a manje atrijalni pejsing koji se u najvećem broju slučajeva i ne preporučuje [37]. Trenutni vodiči preporučuju betablokatore kao prvu liniju prevencije POAF nakon CABG ukoliko nisu kontraindicirani, a potom druga linija profilakse je Amiodaron [38].

1.6 Betablokatori

Betablokatori su grupa lijekova, koji su najviše do sada korišteni u profilaktičke svrhe a što se temelji na rezultatima više studija [39–41]. Betablokatori antagonizuju učinak kateholamina na miokard i zbog toga se i očekuje njihova preventivna uloga nakon CABG. Različiti betablokatori su evaluirani u randomiziranim kontroliranim sudijama (RCT) uključujući: Propranolol, Atenolol, Timolol, Nadolol, Betaksolol, Carvedilol, Bisoprolol, Esmolol, a Metoprolol je najčešće korišteni betablokator u recentnim studijama. Kao i obično tu je nekoliko studija koje su poredile efekte različitih betablokatora u redukciji POAF nakon CABG. Dvije randomizirane i jedna nerandomizirana su istraživale efikasnost carvedilola prema metoprololu u profilaksi POAF nakon CABG [42,43]. Obje ove studije jasno su potvratile superiornost Carvedilola u odnosu na metoprolol u profilaksi POAF nakon CABG mada se radilo o iskustvu jednog centra i broj bolesnika u obje studije je bio malen [44][43]. Efikasnost Carvedilola objašnjena je izraženijom simpatolitičkim aktivnošću (beta 1, b eta 2 i alfa 1 adrenergična blokada receptora). Dvije recentne meta analize pokazuju da su betablokatori mnogo efikasniji u redukciji POAF ukoliko su dati prije i poslije CABG [45,46]. Rezultati meta-analiza randomiziranih ogleda iz 2002. i 2004. god. bazirane na 27 RCT koje su uključivale 3.840 bolesnika nalaze da betablokatori smanjuju rizik od POAF u usporedbi s placebom sa 33% na 19% [22,47]. Mnogi bolesnici koji se podvrgavaju CABG imaju jasnu indikaciju za dugotrajnu upotrebu terapije betablokatorima. Značaj betablokatora je dodatno afirmisan sa dvije studije gdje je zabilježen porast POAF kod postoperativnog prekida upotrebe betablokatora [48]. Betablokatori reduciraju incidencu POAF ali je ne mogu eliminisati, stoga postoji jaka potreba dodatne terapije [34,49]. Kombinovana terapija se pokazala superiornom u odnosu na monoterapiju betablokatorima. Evaluirane su različite terapijske kombinacije Magnezijum i Bisoprolola, Magnesijum i Sotalola, Amiodarona i Metoprolola [50,51]. Vodići sugerisu da kombinovana terapija naročito treba biti razmotrena u bolesnika sa visokim rizikom od razvoja POAF, a faktori rizika za razvoj POAF moraju biti identifikovani [52]. Prema važećim preporukama betablokatori se preporučuje za prevenciju atrijalne fibrilacije svim bolesnicima podvrgnutim kardio hirurškim zahvatima, ako nisu kontraindicirani (klasa I nivo dokaza A) [53–55].

1.7 Amiodaron

Amiodaron je antiaritmski lijek klase III koji se može koristiti za efikasno liječenje i ventrikularne i supraventrikularne disritmije. To je jedinstven "antiaritmik širokog spektra" koji ima kompleksnu farmakokinetiku i farmakodinamiku te je stoga teško predvidjeti reakcije na liječenje pojedinih bolesnika. Amiodaron utiče na prevenciju AF višestrukim mehanizmima, koji uključuju: produženje trajanja akcionog potencijala atrijalnih kardiomiocita (blokada K⁺ kanala), smanjenje automatizma (blokada beta-receptora i Na⁺ kanala), smanjenje naknadnih depolarizacija (beta-blokada i blokada Ca⁺⁺ kanala), modulaciju autonomnog nervnog sistema (beta i alfa blokada) i usporavanje provođenja impulsa kroz atrijalni miokard (blokada Na⁺ kanala). Marija Polovina -Reference iste koje si već koristio. Glavni učinak ipak se zasniva na blokadi kalijevih kanala (klasa III) čime se produžava trajanje akcionog potencijala te posljedično produžava refrakternost u čitavom miokardu. Taj efekat se može zapaziti na standardnom EKG-u kao prolongacija QT intervala, što se u prvom redu odnosi na ventrikule, ali je prisutan i na nivou atrija. Amiodaron usporava AV nodalnu kondukciju i produžava AV nodalnu refrakternost preko blokade kalijum kanala. Lijek istovremeno djeluje i na natrijske i kalcijске kanale, kao i alfa i beta adrenergičke receptore ali bez negativno inotropnog učinka [12,56]. U predhodnim godinama Amiodaron je bio najčešće korišten lijek za atrijalnu stabilizaciju jer je rijetko prouzrokovao proaritmiske komplikacije. Može se administrirati peroralno i intravenski. Sa intravenskom primjenom, iako je nastup djelovanja varijabilan, maksimalni efekti se mogu dogoditi unutar nekoliko minuta do nekoliko sati. Sa peroralnom administracijom Amiodarona njegova aktivnost nastupanja od 2 do 21 dan zbog slabe i varijabilne apsorpcije ovog lijeka u gastrointestinaloj sluznici, a poluvrijeme eliminacije Amiodarona je dugo i nepredvidivo od 16 do 180 dana [57]. Nuspojave Amiodarona prema sistematskom pregledu literature 92 amiodaronske studije uključuju hipotireozu (6-20%), hipertireozu (0.9%), dermatološke promjene (4-9%), fotosenzitivnost (25-75% stoga i izbjegavati izlaganje suncu), plućnu toksičnost (1-17%-asocirano većom dozom od 400 mg./dan), hepatotoksičnost (15-30%-povišeni jetreni enzimi), hepatitis (3%), kornealni depoziti tek nakon dugotrajne terapije kod većine bolesnika [57]. Prema važećim preporukama preoperativnu primjenu Amiodarona treba razmotriti za bolesnike sa visokim rizikom (klasa IIa nivo dokaza A) [53,58].

1.8 Statini

Trenutno dostupni antiaritmici nisu u potpunosti efikasni kod svih bolesnika, stoga je ispitivana efikasnost neantiaritmika za sprječavanje atrijalne fibrilacije. Mnogo lijekova može imati korisne učinke u prevenciji atrijalne fibrilacije kroz nekoliko mogućih mehanizama. Neantiaritmici kao ACEI(s)³, ARB(s)⁴, STATINI, kortikosteroidi, i dr. mogu imati pozitivan učinak u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom ili u prevenciji POAF kod rizičnih bolesnika [59]. Inflamacija i posljedični oksidativni stres imaju naročito važnu ulogu u patogenezi POAF, što potkrepljuju brojni naučni dokazi da vrh incidencije POAF koincidira sa najvišom koncentracijom proinflamatornih medijatora u plazmi, poput CRP-a, najčešće 2-3 dana poslije CABG operacije [60]. Iz toga proizlazi naučno interesovanje za primjenu lijekova sa antiinflamatornim i antioksidativnim svojstvima poput kortikosteroida, NSAIL, vitamina C i E sa promjenljivim uspjehom u prevenciji POAF [60]. Statini imaju antiinflamatorna i antioksidativna svojstva, koja se uz ostale plejotropne efekte, poput smanjenja endotelne disfunkcije, povoljnog uticaja na autonomnu modulaciju i prevenciju tromboze smatraju značajnim u smanjenju rizika za POAF. Inflamacija i posljedični oksidativni stres imaju naročito važnu ulogu u patogenezi POAF, što potkrepljuju naučni dokazi da vrh incidencije POAF koincidira sa najvišom koncentracijom proinflamatornih medijatora u plazmi, poput CRP-a, najčešće 2-3 dana poslije CABG operacije [60]. Inflamacija dokumentovana povećanim vrijednostima serumskog CRP-a značajan je faktor ranog električnog remodelingu lijevog atrija i doprinosi održavanju atrijalne fibrilacije. Klinička uloga antiinflamatornih lijekova još uvijek nije jasna [61]. Statini su dokazano potentni antiinflamatori agensi [62,63]. Mnoge studije su pokazale da statini smanjuju učestalost POAF [64]. Meta analiza ukupno 13 studija od kojih su 3 randomizirane [65] ponudila je jasne dokaze da je preoperativno davanje statina povezano sa smanjenjem učestalosti POAF nakon kardijalne hirurgije. ARMYDA-3 studija izvještava da Atorvastatin značajno reducira incidencu POAF u odnosu na Placebo (35% versus 57%, p=0.003), a skraćeno je i bolničko liječenje u tretiranoj grupi [66]. Tačan mehanizam na koji statini smanjuju POAF je nepoznat, međutim naglašava se njihovo citoprotективno djelovanje. Specifični nelipidni, pleiotropni učinci statina su različiti i obuhvataju antioksidacijski učinak, poboljšanje endotelne funkcije tj. smanjenje endotelne disfunkcije, inhibiciju upalnog

³ angiotensin-converting enzyme inhibitor(s)

⁴ angiotensin II receptor blocker(s)/antagonist(s)

odgovora, smanjenje inflamatornih markera, atenuacija vaskularnog i miokardijalnog remodeliranja poslije kardijalne hirurgije [67] [68]. Prema važećim preporukama terapiju statinima treba razmotriti za prevenciju novonastale atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda, izolirano ili u kombinaciji sa zahvatom na srčanim zalistcima (Klasa IIa Nivo dokaza B) [53,58]. Odlučili smo utvrditi efekte Rosuvastatina u dozi od 20 mg. dnevno u kombinaciji sa betablokatorom (Bisoprololom, individualno podešena doza) na pojavu POAF u odnosu na monoterapiju Bisoprololom.

2 HIPOTEZA

Hipoteza⁵ je formulisana u skladu sa problemom istraživanja te postavljenim ciljem i kao takva sadrži jasno definisanu radnu i nultu hipotezu.

2.1 Radna hipoteza

Preoperativna kombinovana terapija Bisoprolol+Amiodaron ili Bisoprolol+Rosuvastatin je efikasnija od monoterapije Bisoprololom u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije.

2.2 Nulta hipoteza

Preoperativna kombinovana terapija Bisoprolol+Amiodaron ili Bisoprolol+Rosuvastatin nije efikasnija od monoterapije Bisoprololom u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije.

⁵ Hipoteza je predloženo objašnjenje fenomena ili razumna prepostavka koja predlaže moguću korelaciju između više fenomena. Termin se izvodi iz grčkog jezika, *hypothenai* znači staviti ispod ili prepostaviti. Danas se pojam hipoteze odnosi na prepostavku, ideju čiju valjanost treba tek provjeriti. Kako bi bila provjerena, specifičnost hipoteze mora biti definirana specifičnim terminima. Hipoteza zahtijeva rad istraživača kako bi je potvrdio ili odbacio. Potvrđena hipoteza može postati dio teorije ili ponekad može sama postati teorija.

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Utvrditi da li je, preoperativna kombinovana terapija: Betablokator + Amiodaron te Betablokator + Rosuvastatin, efikasnija u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije, od monoterapije betablokatorom, nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

4 MATERIJAL I METODE

4.1 Implementacija

Naša studija je produkt timskog rada medicinskog osoblja Centra za srce, predstavljena je stručnom kolegiju bolnice, a nakon rasprave je i dobijena saglasnosti generalnog direktora i odobrena od nezavisnog Institucionalnog Etičkog komiteta. Svi ljekari, farmaceut i medicinari koji su sudjelovali u liječenju dio su istraživačkog tima i ranije su bili upoznati sa ciljevima i protokolom studije. Uključivanje bolesnika u studiju vršili smo nakon datog usmenog obrazloženja i date pisane informacije o temi i ciljevima istraživanja. Pri tome je naglašeno potpuno dobrovoljno učešće u sudiji te da će rezultati biti upotrijebljeni samo u naučne svrhe. Potom se potpisivao "Informirani pristanak" (Informed Consent) što je fundamentalni princip za sve ispitanike koji sudjeluju u naučnim istraživanjima. Ovo istraživanje nije imalo nikakav rizik osim uobičajenog svakodnevnog rizika.

4.2 Kriteriji uključenja:

- Potpisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju;
- Muškarci i žene u dobi preko 40 godina;
- Prisutnost signifikatne koronarne bolesti srca sa indikacijom za elektivnu hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG) kao najpovoljniji modalitet daljeg liječenja;
- Odsutnost teže valvularne bolesti koja bi bila indikovana za hirurško liječenje;
- Normalni sinusni srčani ritam preoperativno.

4.3 Kriteriji isključenja:

- Bolesnici koji imaju valvularnu bolest ili kombinovanu koronarnu i valvularnu bolest srca su bolesnici iz visokog rizika za postoperativnu atrijalnu fibrilaciju (POAF) ne ulaze u osnovni skup. Signifikantna valvularna bolest je teška aortna stenoza ili aortna regurgitacija, teška mitralna stenoza ili mitralna regurgitacija, teška trikuspidalna insuficijencija ili trikuspidalna stenoza, teška pulmonalna stenoza ili pulmonalna insuficijencija, kod kojih je potrebno hirurški intervenirati.

- bolesnici sa klinički nestabilnom koronarnom bolesti koji su zahtijevali urgentno operativno liječenje
- ranije učinjena hirurška revaskularizacija ili PCI
- ataka atrijalne fibrilacije preoperativno
- bolesnici koji imaju preosjetljivost ili *kontraindikacije* za 1 od bilo koja 3 studijska lijeka.
 - bradikardija <50/min, AV blok II i III stepena, disfunkcija štitaste žlezde (laboratorijski dokazan hiper ili hipotireoidizam), poremećaj funkcije jetre (3x povišen nivo AST, ALT od referentne vrijednosti), potvrđena fibroza pluća, bronhijalna astma (BB), podatak o ranjoj rabdomiolizi prilikom primjene statina, bubrežna insuficijencija teškog stepena (Glomerular filtration rate GFR<30mL/min.).

4.4 Mjere ishoda:

- Primarna krajnja tačka: postoperativna atrijalna fibrilacija (POAF) potvrđena od strane nezavisna 3 kardiologa.
 - postoperativna atrijalna fibrilacija (POAF) je definirana kao EKG snimak električne aktivnosti srca sa obilježjima atrijalne fibrilacije (AF) u trajanju od najmanje 30 sekundi ili za vrijeme trajanja EKG snimanja (ako je < 30 sekundi) [69] [43][70], bilo da se radi o pojavi samo jedne ili više epizoda atrijalne fibrilacije i bez obzira da li je bila simptomatska ili ne. Detekcija poremećaja ritma (POAF) vršena je kontinuiranom EKG telemetrijom i dodatnim EKG snimanjem u slučaju pojave atrijalne fibrilacije. Redovno su uzeta dva EKG u toku dana, 08h. i 20h.
- Sekundarna: dužina boravka u IUC i dužina hospitalizacije.

4.5 Veličina uzorka (Sample size calculation⁶)

Analizom snage statističkog testa (Power analysis), koja se odnosi na vjerojatnost da će istraživač naći značajan rezultat (učinak) u uzorku ako takav učinak postoji u ciljnoj populaciji, odredili smo minimalnu potrebnu veličinu uzorka koju smo zbog mogućeg gubitka u praćenju uvećali za 10%, za precizan i pouzdan statistički zaključak. Provedenom analizom ustavili smo da je minimalno potrebna veličina uzorka za jednu grupu 80 bolesnika, odnosno, maksimalno 87 za jednu grupu.

Main Table Graph Iteration

Compute: * Accepts numlist (Examples)

Total sample size

Error probabilities:

Significance level: 0.05 * Type II error: 0.2

Sample size:

Allocation ratio, N2/N1: 1 * Allow fractional sample size:

Effect size:

Proportions:

Control: 0.35 * Experimental: 0.16

Report effect size as:

Relative risk

Sides:

Two-sided test

Slika 4-1. Procjena veličine uzorka proporcija dva uzorka (Likelihood-ratio test).

Estimated sample sizes for a two-sample proportions test (procjena za amiodaron) Likelihood-ratio test

Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 \neq p_1$

Study parameters:

alpha	= 0.0500
power	= 0.8000
delta	= - 1.1900 (difference)
p1	= 0.3500
p2	= 0.1600

Estimated sample sizes: =162.1426 N per group = 81.0713

Slika 4-2. Procjena veličine uzorka proporcija dva uzorka (postavka tablice).

⁶ STATA® MP version 14-Parallel Edition College Station Copyright 1985-2015 LP StataCorp 4905 Lakeway, Texas 77845 USA.

Ukupno za tri grupe bilo nam je potrebno 242, odnosno maksimalno 261 bolesnik. U analizi veličine uzorka, koristili smo se testom proporcija dva uzorka, cijenili smo da će grupa na Amiodaronu dostignuti događaj od interesa oko 16% bolesnika, a da će grupa sa monoterapijom betablokatorom dosegnuti primarnu mjeru ishoda oko 35% [67], što uz statističku pogrešku Type I (error alpha 5%) i statističku pogrešku Type II (error – beta 20%) daje procjenu veličine uzorka, potrebne da dokaže biološki značajnu razliku u mjeri ishoda, kod ukupno 242 bolesnika (N per group=81) [72].

Estimated sample sizes⁷ for a two-sample proportions test (procjena za Atorvastatin Armida-3 trial)

Likelihood-ratio test

Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 \neq p_1$

Study parameters:

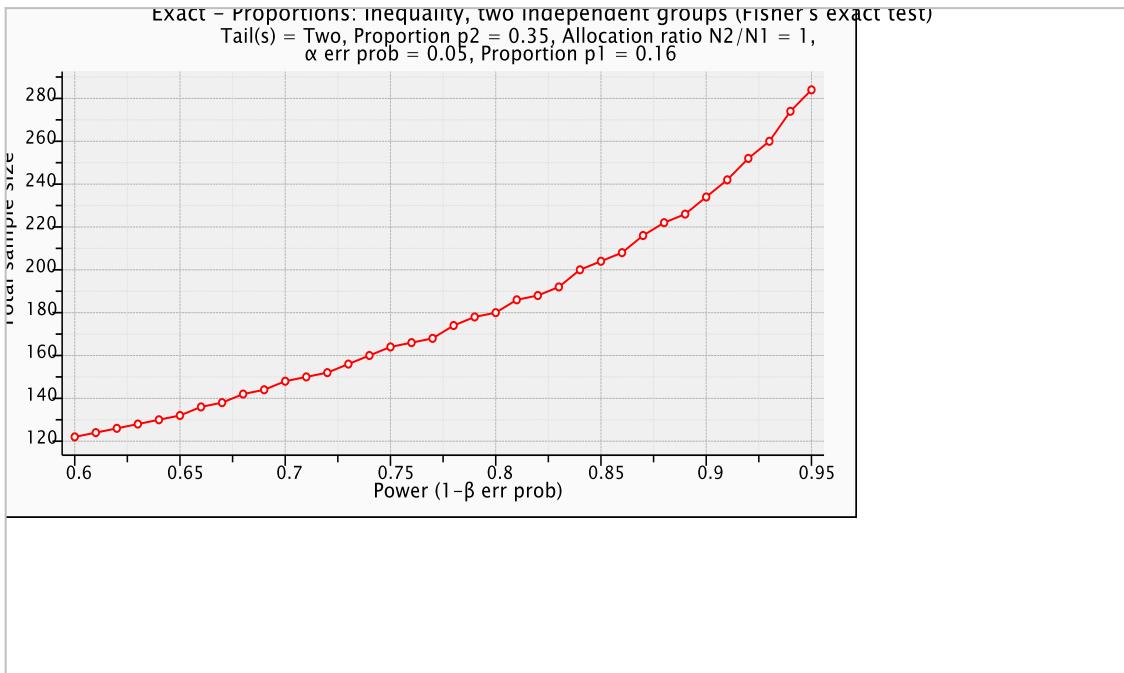
alpha	= 0.0500
power	= 0.8000
delta	= - 0.2200 (difference)
p1	= 0.570
p2	= 0.350

Estimated sample sizes:

N	= 159.7701
N per group	= 79.8851

Slika 4-2b. Procjena veličine uzorka proporcija dva uzorka (postavka tablice Armyda-3 trial).

⁷ STATA® MP version 14-Parallel Edition College Station Copyright 1985-2015 LP StataCorp 4905 Lakeway, Texas 77845 USA



Slika 4-3. Analiza statističke snage testa.

4.6 Randomizacija

Način randomizacije je blok-permutacija. U ovoj shemi bolesnici se grupišu u nekoliko blokova iste veličine u odnosu na hronološku komponentu (redoslijed njihovog dolaska i uključivanja u studiju) [73]. Pod blokom podrazumjevamo ujednačenu kombinaciju svih tretmana, a slijed alokacija unutar bloka slučajno se preraspodjeljuje. Generatorom slučajnih brojeva za 300 bolesnika, veličina bloka 6 i predviđena tri tretmana, dobili smo randomizacijsku listu za uvođenje terapije koja je potom predata našoj magistri farmacije Dž. Mišić (Mr Ph-apotekar) koja je odgovorna za pakovanje i izdavanje terapijskog tretmana po listi.



Slika 4-4. Hijerarhija dokaza u medicini (RCT).

4.7 Ispitanici

Uradili smo "screening" ukupno 266 bolesnika, 26 nije bilo prihvatljivo za studiju: 7 ih je imalo prethodnu AF, 8 bradikardiju, 4 sa disfunkcijom štitnjače, 2 sa oslabljenom funkcijom bubrega, a 5 bolesnika je odbilo sudjelovanje prije randomizacije.

U istraživanje smo randomizovali 240 bolesnika koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje.

Kohortu našeg istraživanja činili su bolesnici sa umjerenim rizikom. Za identifikaciju i selekciju bolesnika korišten je bodovni skor iz indeksnog modela kojeg su za intervencijske studije predložili Methew i sar., a koji vjerovatnoću našeg primarnog događaja (POAF) stratificira u tri kategorije: mali rizik totalni skor <14 bodova, umjeren rizik ima totalni bodovni skor od 14-31 bod i visokog rizika su bolesnici sa totalnim skorom >31 boda [74].

Nakon randomizacije svi bolesnici su ušli u kontinuirano praćenje i svi su bili operisani (CABG). Utvrđili smo bazalne karakteristike bolesnika uključenih u studiju i to: dob, spol, index tjelesne mase (body mass index BMI), prisutnost faktora rizika koji bi mogli dovesti do bolesti kardiovaskularnog sistema kao što su: pušački status, upotreba alkohola, hipertenzija, hiperlipidemija, fizička inaktivnost, pozitivna familijarna anamneza za kardiovaskularne bolesti.

Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti ICD-10⁸ iz 1992.godine registrovali smo prisustvo komorbiditeta: hipertenziju (TA $>140/90$ mmHg i/ili primjena antihipertenzivnih lijekova), stari ili novi infarkt miokarda, dokumentovan cerebrovaskularna (CVI) i periferna vaskularna bolest (PAD), šećernu bolest (DM), hroničnu opstruktivnu bolest pluća (COPD), plućnu emboliju (PE), hroničnu bubrežnu bolest (HBI⁹) [75]. Zabilježili smo i tip koronarne bolesti (jednosudovna, dvosudovna, trosudovna te broj ugrađenih graftova. Složenost bolesti koronarnih arterija procjenjena je SYNTAX scorom [76]. U kliničkoj praksi to je već standardizirani angiografski alat za opisivanje karakteristika lezija koronarnih arterija, kao i alat za izračunavanje score-a kojim se definiše stepen kompleksnosti lezija koronarnih arterija. SYNTAX (sinergija PCI, TAXus-a i operacije, prema engl.SYNergy between PCI with TAXus and surgery), je bodovna kalkulacija koji se temelji na anatomiji tj. vizualnom tumačenju koronarnog angiograma koji obuhvata objektivne podatke iz kvantitativne angiografije krvnih žila [104]. Sve lezija s dijametrom stenoze $\geq 50\%$ u koronarnim arterijama ≥ 1.5 mm bile su bodovane. Lezija može uključivati ≥ 1 bolesnog segmenta, stoga ako su serijske stenoze bile razdvojene za manje od 3 referentna promjera arterije tretirane su kao jedna lezija, dok su stenoze na većoj udaljenosti jedna od druge (duže od 3 referentna promjera) smatrane kao zasebne lezije. SYNTAX score kalkulator koji smo koristili nalazi se na web stranici <http://www.syntaxscore.com>. Na osnovu vrijednosti score-a, bolesnike smo klasificirali u kategorije: nizak SYNTAX score: < 21 ; srednji SYNTAX score: 22-32; visok SYNTAX score: ≥ 33 . Srednji i visoki SYNTAX scor-e povezani su sa povišenim rizikom nastanka negativnih kardijalnih i cerebrovaskularnih dešavanja [77]. Preoperativno je urađen EuroSCORE (the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation additive risk stratification model) za svakog pacijenta i to: EuroSCORE od 1-2 označava nizak operativni rizik, EuroSCORE od 2-5 srednji operativni rizik, a preko 5 visok operativni rizik [78]. Preoperativno svim bolesnicima su urađeni osnovni laboratorijski nalazi: KKS, ŠUK, CRP, fibrinogen, krvna grupa, izmjerena krvni pritisak, srčana frekvencija, elektrokardiogram (EKG) te dopler ehokardiografija na aparatu Acuson CV-70 sondom 2.5 – 3.5 MHz i to u M i 2D modu. Preoperativno naznačen

⁸ Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (International Classification of Diseases, ICD) je klasifikacija koja je kod nas i u svijetu našla široku primjenu. Postoji potreba za kvalitetnim pokazateljima s područja mortalitetne i morbiditetne statistike. Upravo upotreba četveroznakovne šifre ICD-10 je bolja i preciznija od dijagnoze na latinskom ili nekom drugom jeziku.

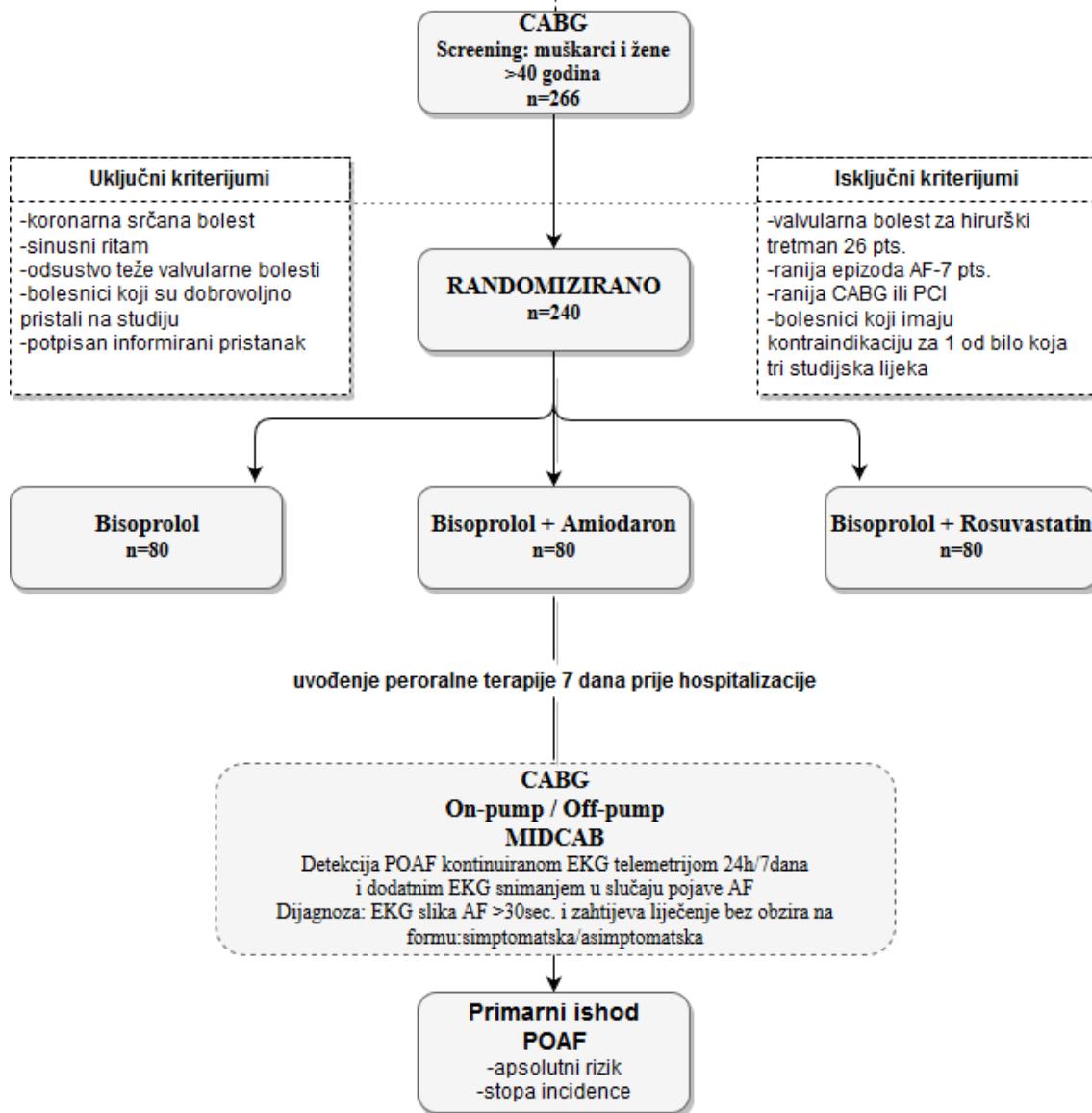
⁹ Oštećenje bubrega sa umjerenim smanjenjem bubrežne funkcije definisana jačinom glomerularne filtracije (GFR) 30-44 ml/min/1.73 m².

medikamentozni tretman i tip operativne tehnike Off ili On pump. Perioperativno notirano: "cross-clamping" vrijeme, vrsta kardioplegije, trajanje CPB, inotropna podrška. Postoperativno u prva 24 h. nakon CABG bolesnici su monitorirani u jedinici Intenzivne njege (ICU) kao i na odjelu kardiologije gdje se može odmah i uočiti eventualna pojava POAF (primarni događaj) te se EKG-om odmah snimi i na taj način dokumentuje tačno vrijeme pojave POAF, a potom zbrajanjem vremena svih ataka i ukupna dužina trajanja atrijalne fibrilacije. Notiran je ukupan broj ataka kao i način njene konverzije. Za konverziju novonastale POAF proveden je uobičajen način medikamentozne konverzije: bolus amp. Amiodarona i.v. 5-7 mg/kg kroz 30-60 minuta, a potom 1.2-1.8 g/24h. kontinuirana i.v. infuzija Amiodaronom 1.050 mg. (7 ampula) Amiodarona/250 ml. 5% Glucosae kontinuirano 21 ml/h. do konverzije u sinusni ritam i ciljne frekvencije 60/min. Ukoliko POAF traje duže od 48h. uvodila se i peroralna antikoagulantna terapija uz korekciju doze do postizanja ciljnog INR 2-3 [4]. Pored infuzije Amiodarona uvodi se peroralna terapija Amiodaronom i to 3 x 200 mg. tbl. Amiodarona sa postepenom redukcijom doze Amiodarona od 200 mg. dnevno do mjesec dana tj. do prve reevaluacije srčanog ritma nakon otpusta. Također su zabilježeni i eventualni postoperativni faktori rizika za razvoj POAF kao: stimulacija atrija, perikardijalna efuzija, razina K, Mg, ABS, izmjerena tjelesna temperatura, količina primljene tekućine (bilans tečnosti).

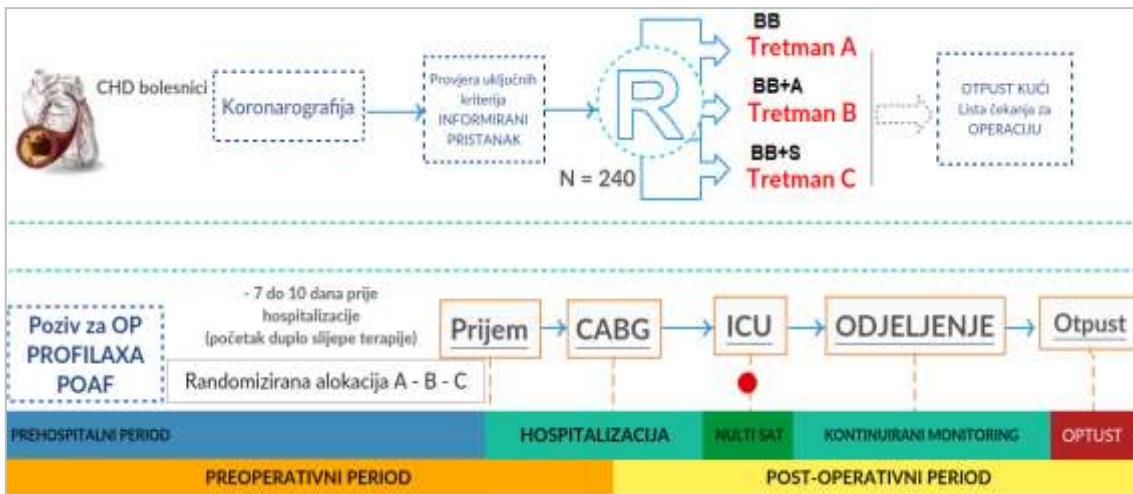
4.8 Dizajn: randomizirani, duplo slijepi, kontrolirani klinički ogled

Ova studija je događajem uvjetovano kliničko ispitivanje farmakološke profilakse u kojem je primarni događaj POAF, a u svrhu redukcije rizika od postoperativnih, potencijalno opasnih, komplikacija asocirane ovim prekomornim poremećajem srčanog ritma. U ispitivanje su uključeni samo stabilni koronarni srčani bolesnici, oba spola u dobi preko 40 godina, a koji su ranije usmjereni za elektivnu, izoliranu hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG). Mjesto izvođenja studije je Specijalna bolnica "Centar za srce BH" Tuzla.

Protocol Registration and Results System Trial profil
 Pharmacologic Prophylaxis for Atrial Fibrillation Following Coronary By-Pass
 Surgery
 Unique Protocol ID: NCT01955759 0115/09-(2013)



Slika 4-5. Flow diagram: (screening, randomization, follow-up and data analysis).



Slika 4-6. Grafički prikaz istraživačkog dizajna-folow up.

Studija je prijavljena u Internacionalni Registracijski Protokol kliničkih studija "Protocol Registration System"¹⁰, zavedena pod jedinstvenim registarskim brojem: NCT01955759 (Web site <https://clinicaltrials.gov>).

4.9 Intervencija (terapijski režim)

Dizajnirali smo i proveli RCT duplo slijepi klinički ogled (RCT double-blind) kao "zlatni standard" odnosno referentni model za procjenu učinka odabrane intervencije u profilaksi POAF. Postupkom randomizacije obezbijedili smo svim uključenim bolesnicima podjednaku šansu raspoređivanja u pojedine terapijske grupe (Bisoprolol, Amidaron+Bisoprolol i Bisoprolol+Rosuvastatin).

S obzirom na odabran dizajn, ljekari studijskog tima i bolesnici u vrijeme prehospitalne profilakse nisu znali kome je dodijeljen studijski lijek, a kome komparator ("standard-of-treatment"). Jedina osoba koja je znala koji je lijek dodijeljen bolesniku je naša magistra farmacije (Dž.M.), ali ona nije bila u kontaktu s bolesnicima. Lijek je izdavala odgovornoj sestri koja bi potom lijekove uručila bolesniku upakovane u papirnatu kesicu. Ovo kliničko ispitivanje analizirano je po principu "intencije za liječenje" (intention-to-treat, ITT), a zanimalo nas je da li je intervencija kombiniranim terapijom korisnija od tretmana komparatorm tj. betablokatorom. Osnovno načelo namjere liječenja (intention-to-treat, ITT), jeste da sudionike istraživanja treba analizirati u grupama u koje su randomizirani bez obzira jesu li primili ili se pridržavali određene terapijske intervencije.

¹⁰ <http://register.clinicaltrials.gov>. a service of the U.S. National Institutes of Health-NIH

Jedna grupa, tretman A (Bisoprolol, BB) je primila samo selektivan betablokator (bisoprolol) kao monoterapija komparatorom u individualno prilagođenoj dozi i to je kontrolna grupa. Terapija je uvedena 7-10 dana prije operacije i trajala je sve do otpusta. Druga grupa, tretman B (Bisoprolol+Amiodaron, BB+A) je primila terapijsku kombinaciju selektivan betablokator (bisoprolol u individualno prilagođenoj dozi) + amiodaron peroralno: amiodaron se uvodio 7-10 dana prije operacije kao peroralna doza od 600 mg. podijeljena u tri dnevne doze (amiodaron tbl. a 200 mg. x 3), a potom, od drugog postoperativnog dana peroralno u dozi od 400 mg. podijeljeno u dvije dnevne doze (amiodaron tbl. a 200 mg. x 2) sve do otpusta iz bolnice.

Treća grupa, tretman C (Bisoprolol+Statin, BB+S) je primala terapijsku kombinaciju selektivan betablokator (bisoprolol u individualno prilagođenoj dozi) + rosuvastatin u jednoj dnevnoj dozi od 20 mg. Terapija se uvodila 7-10 dana prije operacije i trajala je sve do otpusta.

Svim bolesnicima je pored usmenog objašnjenja dato "pisano upustvo" kako će pravilno koristiti dodijeljeni terapijski režim. Sadržaj upustva može se u cijelosti pogledati u dokumentu koji se nalazi u appendixu ovog rada. Pojedinačno svakom bolesniku smo obrazložili upustvo za primjenu terapije, a potom smo od bolesnika tražili da nam usmeno ponove upute kao bi se uvjerili da su ga i razumjeli.

Za ovaj terapijski režim odlučili smo se nakon konsultacija sa Professor Gregory YH Lip (University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences) [79].

4.10 Statističke metode

U pripremnoj fazi obrade podataka kako bi smo spriječili greške u analizi i kasnijem zaključivanju prvo smo pažljivo provjerili podatke i otklonili pogreške tokom unošenja. Priprema uključuje formiranje istraživačke baze podataka (database), njihovu provjeru sa eventualnom modifikacijom ili transformacijom što je korak u statistici poznat kao eksploracija podataka [73]. Jedan manji broj nelogičnih vrijednosti izvan opsega mogućih ("outliers") smo ispravili, neke smo zamijenili primjerenom centralnom vrijednosti, a neke bez velikog uticaja jednostavno potpuno uklonili, zamijenili "tačkom" što je univerzalna oznaka za propušten potadatak ("missing value") [80] [81]. Tako validirana datoteka bila je spremna za statističku analizu, a koja je urađena aplikativnim softverom "STATA®" MP version 14-Parallel Edition¹¹. Identitifikacija raspodjele, homogenost

¹¹ College Station Copyright 1985-2015 LP StataCorp 4905 Lakeway, Texas 77845 USA.

varijance, provjera stvarne tj. empirijske u odnosu na teorijsku (hipotetičku) raspodjelu urađena je osjetljivim Shapiro-Wilk W testom, a potom je interpretiran grafikon distribucije (grafički oblik raspodjele analizirali smo Histogramom, a odstupanje od normalne raspodjele analizirali smo Normal-Q plotom koji na bolji način predstavlja stvarno odstupanje opaženih rezultata od horizontalne linije koja predstavlja aproksimaciju idealne hipotetičke normalne raspodjele. Koeficijent "Skewness" je parametar koji pokazuje da li je distribucija asimetrična ili nije, a predznak koeficijenta ujedno nam ukazuje na smjer asimetrije: ulijevo ili udesno. Skewness je jednak "0" ako je distribucija simetrična, a u suprotnom ima vrijednost drugačiju od 0 sa predznakom koji je identičan kao i asimetrija. Negativna asimetrija znači da je distribucija nakošena ulijevo, tj. u tom slučaju veća je frekvencija nadprosječnih vrijednosti (mean je lijevo od pozicije medijane i moda). Pozitivna asimetrija znači da je distribucija nakošena udesno, a to znači da je većina rezultata u korist ispodprosječnih vrijednosti (mean je desno od pozicije medijane i moda). Po konvenciji ako je vrijednost skewness-a manja od 1, smatra se da distribucija ipak nije asimetrična, i obrnuto, ako je vrijednost veća od jedan, onda se ona može tumačiti kao asimetrična. Koeficijent zaobljenosti "Kurtosis" je parametar koji pruža informacije u kojoj mjeri su vrijednosti koncentrisane oko aritmetičke sredine. Kurtosis normalne distribucije ima vrijednost 3. Takva distribucija je mezokurtična. Tačnije, od vrijednosti koju smo dobili oduzimamo 3 tako da idealna distribucija ima kurtosis=0. Spljoštene distribucije imaju negativnu (-) vrijednost, a zašiljene pozitivnu (+) vrijednost koeficijenta kurtosis. Ako je vrijednost manja od 3 distribucija je platomurtična (plosnatija, spljoštena) a ako je veća od 3, distribucija je leptokurtična (šiljata, višeg i užeg vrha). Neke varijable asimetrične distribucije smo transformisali primjerenim koeficijentom kako bi postigli normalnost distribucije za potrebe parametrijske statistike. Kontinuirane varijable prezentirane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom kao mjerom disperzije oko prosječne centralne vrijednosti ($mean \pm standard\ deviation$) ili kao realne, pozicione srednje vrijednosti: mod i medijan sa interkvartilnim rangom ($M \pm IQR$ - interquartile range ili razlika razliku između 75-tog i 25-tog percentila, 50-ti percentil je medijan). Distribucije rezultata prekidnih statističkih serija (diskretne varijable) iskazali smo apsolutnim brojem (frekvencijom) ili relativnom zastupljenosću (procentima). Kako bi utvrdili da li nađene, zapažene frekvencije slijede teorijsku raspodjelu ili odstupaju od frekvencija koje bismo očekivali pod određenom hipotezom, koristili smo Chi-kvadrat test slaganja ili jednosmjerni Chi-kvadrat test, poznat i kao Pearson Goodness-Of-Fit test. Jednosmjerni Chi-kvadrat test poredi opaženu

učestalost u odnosu na očekivanu korištenjem podataka iz varijable samo jedne kategorije. Za utvrđivanje nezavisnosti kategorijalnih obilježja koristili smo dvosmjerni Chi-square test nezavisnosti. Osnova za izračunavanje je 2×2 ili $2 \times k$ kontigencijska tablica (contingency table) koja prikazuje sve moguće kombinacije zajedničkog pojavljivanja promatranih kategorijalnih obilježja. Tabele kontingencije poznate su po svom žargonskom nazivu "ukrštanja" (engl. crosstabulation). Izraz kontingencija bi se mogao prevesti sa "*sticaj*" okolnosti i sadrži značenje slučajnosti i povezanosti tj. slučajne povezanosti [82]. Ovaj Chi-square test uspoređuju opaženu učestalost u odnosu na očekivanu korištenjem podataka koje sadrže parove kategorijskih vrijednosti gdje učestalost dolazi iz broja jedinstvenih parova. U standardnoj analizi tabele kontingencije, očekivana distribucija se izračunava na osnovu marginalnih frekvencija. Iako i ovde Chi-square testom testiramo razlike dvije distribucije mi u suštini testiramo nezavisnost dvije varijable. Ako su varijable stvarno nezavisne, odnosno ako nema razlika između distribucija, Chi-square statistik će biti jednak nuli. Statistika od interesa u ovoj analizi je Pearsonov Chi-Square, p-vrijednost, likelihood-ratio Chi-squared i koeficijenti Cramér's V. Ukoliko nam test pokaže da varijable nisu nezavisne onda u tom slučaju postoji izvjesna asocijacija (povezanost, tj. zavisnost), a jačinu te veze tumačit ćemo pomenutim koeficijentima koji su ujedno i mjera veličine efekta (effect size). U slučaju narušenih prepostavki (očekivana frekvencija manja od 5) korišten je alternativni Fisher's exact test [80]. Evaluacija povezanosti ima dva aspekta. Jedan je poređene incidence bolesti u izloženoj i neizloženoj grupi korištenjem odgovarajućeg statističkog testa značajnosti (u konceptu naše hipoteze to je hi-kvadrat test), a drugi aspekt je kvantifikacija povezanosti koju u našem slučaju predstavlja relativni rizik [73].

Za kontinuirane varijable koje se normalno distribuiraju po Gaussu koristili smo t-Student test za nezavisne uzorke, a u faktorijalnim nacrtima analize varijance sa tri nivoa korištena je "Jednosmjerna analiza varijance" (ANOVA) kako bi smo uporedili razliku aritmetičkih sredina između više grupa [82]. Logika ANOVA testa je upoređivanje dva tipa varijacije (varijance). Varijansa između grupa upoređuje se sa varijansom unutar grupa da bi se ocijenila razlika između srednjih vrijednosti. Mjere varijacije se tako dobijaju "razdvajanjem" ukupne varijacije na varijaciju koja je posljedica ispitivanog faktora (varijacija između grupa) i slučajnu varijaciju (varijacija unutar grupa). Za provjeru prepostavki ANOVA testa koristili smo Bartlett's test for equal variances kako bi testirali osnovnu prepostavku da svaka grupa nezavisnih varijabli ima istu varijancu. Za neparametrijske podatke koje nemaju normalnu (Gaussian) distribuciju koristili smo

alternativni neparametrijski test sume rangova Mann-Whitney test kao i Kruskal-Walliss-ovu analizu varijance za poređenje više od dvije grupe.

4.10.1 Analiza vremena do nastupanja događaja – (Survival analysis)

Analiza preživljavanja samo je drugo ime za vremensku analizu "doživljenog" događaja (engl. model time-to an event, time-to event analysis). Analiza vremena do nastupanja događaja (engl. Survival analysis) je neparametrijska procedura ili skup tehnika kojima se procjenjuje i opisuje "vrijeme" (time-to-event) potrebno do pojave jednog ili više određenih događaja, s tim da ishod ili kritična završna tačka (end point) može biti bilo koji dihotomni¹² događaj, a ne samo mortalitet kao krajnje negativan ishod. Dakle, da bude jasnije, to može biti pojava neke nove bolesti ili jasno definisana progresija ili ponovno vraćanje neke osnovne bolesti (relaps, recidiv, recimo vrijeme do reinfarkta, vrijeme do pojave in-stent restenoze, disfunkcije grafta i td), to može biti i tranzicija ka vrijednostima iznad ili ispod zadatog praga ("cut off points") nekih nama važnih numeričkih, kontinuiranih varijabli (npr. trajanje implantiranog elektrostimulatora srca (pacemaker), vrijednost nekih laboratorijskih analiza ili neki drugi događaj od interesa. Da se podsjetimo, dihotomni događaj od interesa u našoj studiji je novonastala POAF ali i vrijeme do njene pojave. U ovoj analizi osim analize gustine distribucije dvije funkcije su od krucijalne važnosti, a to je funkcija doživljenja, preživljavanja (survival funkcija) i funkcija rizika (hazard funkcija). Bez obzira koja se funkcija preferira između njih postoji jasna veza. Bazični procjenitelj ovog modela je Kaplan Meier (KM) Produkt limit Estimator, a standardna greška KM procjenitelja je Greenwoodova formula. Neke definicije ovog modela odnose se na vjerovatnoću samog događaja u vremenu t (što je bezuvjetna vjerovatnoća), a neke na funkciju vremena do nastupanja događaja i funkciju opasnosti, rizika tj. hazarda. S obzirom da je subjekt posmatranja (pacijent) doživio ili preživio do vremena t, to znači da je vjerojatnost događaja u vremenu t uslovna vjerojatnost. Cilj ove naše podanalize jeste da procjenimo upravo vrijeme do pojave postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) za pojedine grupe bolesnika koje smo randomizirali na tri tretmana (BB, BB+Amiodaron, BB+Statin). Početno vrijeme u našem istraživačkom dizajnu (multi sat) je dolazak u jedinicu intenzivne njegе (IUC) odnosno vrijeme zabilježeno na inicijalnom EKG-u, a predstaviti ćemo ga kontinuiranom varijablom mjerenu u satima sve do trenutka razvoja POAF (time event onset of POAF),

¹² Sinonim za binarnu varijablu sa dvije moguće vrijednosti.

koja je zabilježena na event-EKG-u ili do vremena cenzure tj. prestanak praćenja definisano otpustom iz bolnice (hospital follow-up) ili razvoja krajnjeg nepovoljnog ishoda intrahospitalnog mortaliteta. Zavisna varijabla (dependent variable) je vrijeme do događaja, sati (time to event, hours) ili vrijeme trajanja praćenja (follow-up). Obično, to nije normalno distribuirana varijabla nego slijedi Eksponencijalnu, Weibull ili Gompertz distribuciju. Potpuno je jasno da je vrijeme "slučajna" varijabla jer je vrijeme do događaja nepoznato i prosto je nemoguće da se dva događaja dogode u potpuno isto vrijeme. Vrijeme do kojeg se vrši promatranje je samo vrijeme provedeno u bolnici (hospital stay) te ukoliko ispitanik do tog trenutka nije razvio događaj od interesa smatrati ćemo to udesno cenzuriranim promatranjem (kodirano 0), jer sasvim je moguće da se događaj pojavi nakon završetka hospitalnog praćenja, ali ispitanici tada više nisu posmatrani. Ono što možemo zasigurno reći u procesu praćenja jeste da je vrijeme do nastupanja događaja najmanje onoliko koliki je bio period njegovog hospitalnog boravka. Kaplan-Majer pruža maksimalnu vjerodostojnost procjene funkcije vremena do nastupanja događaja. Pomoću Kaplan-Majerproduct limit krivulje i Nelson Aalen procjenitelja aproksimirati ćemo funkciju vremena do nastupanja događaja od interesa (survival analysis) i funkciju kumulativnog rizika tj. trenutnog potencijala da se događaj ipak pojavi. Krivulja vremena do nastupanja događaja u našoj "*kohorti ispitanika pod rizikom*" počinje prvog dana (dan 1), u tom vremenu 100% svi pojedini subjekti, ispitanici u studiji su u sinusnom ritmu, a potom, krivulja vremenom opada kako pojedini ispitanici razviju ishod (POAF). Vrijeme u kojem je POAF razvilo 50% ciljne populacije je srednja vrijednost (medijan) vremena do nastupanja događaja. Tako nastala krivulja do POAF prestavljena je kao linija sa opadajućom funkcijom u vremenu poznatih slučajeva "event case".

4.10.2 Funkcija rizika (hazardna stopa)

Funkcija rizika predstavlja trenutni potencijal po jedinici vremena da se događaj pojavi. Stopa hazarda je, najjednostavnije rečeno, trenutna stopa incidencije. Događaj (event) je POAF binarno kodiran sa 1 ili 0 ako se događaj nije dogodio. Suprotno od funkcije doživljjenja koja se fokusira na pozitivan događaj, tj. da se događaj ne dogodi, funkcija rizika se fokusira na neuspjeh, tj. da se događaj pojavi. Drugim riječima kada funkcija doživljjenja raste onda funkcija rizika opada. Funkcija hazarda je vjerovatnoća da je pojedinac-ispitnik dobio događaj od interesa u vremenu t , pod uslovom da je živ do tog vremena, jer ako je pojedinac umro on više nije rizičan za taj događaj. Funkcija doživljjenja daje postotak ispitanika koji nemaju događaj (to je izraz bez kumulativne

pojave) dok funkcija hazarda daje stopu trenutnog događaja. Omjer hazarda (Hazard Ratio, HR) je mjera učinka (*effect size*) u analizi vremena do nastupanja događaja (Survival analysis) koji opisuje odnos ekspozicije-ishod. Odnos hazard $HR=1$ znači da nema efekta. Odnos hazard $HR=5$ ukazuje da izložena grupa ima 5 puta ukupne opasnosti od neeksponirane grupe. Odnos hazard $HR=1/5$ ukazuje da izložena grupa ima jednu petinu ukupne opasnosti od neeksponirane grupe. Ili ovako rečeno Hazard Ratio od 2 znači da je rizik od događaja 100% veći ili $HR=0.5$ rizik je manji za 50%, $HR=1$ nema rizika. HR se može tumačiti kao postotak promjene rizika. Na primjer, u poređenju nekog aktivnog tretmana i placebo $HR = 0.8$ znači (što je naravno manje od 1) 20% smanjenje rizika nepoželjnog događaja (npr. mortaliteta) za pacijente koji koriste aktivni tretman u odnosu na pacijente koji su koristili placebo [83].

Stope doživljjenja događaja (Survival rates) ocijenjene su Kaplan-Majer krivuljama, a testiranje jednakost funkcije (test equality of survivor functions) uradili smo primjerom Peto-Peto-Prentice equality testom [83]. Peto test smo koristili kako bi dali veći značaj informacijama na samom početku krive doživljjenja, gdje je broj osoba u skupu rizika veliki. Osim ovog testa i Wilcoxon-ov log rank test uključuje težinu stratuma po njihovoj veličini dajući veću težinu ranijem vremenu [73]. Podsjetimo se da je "pik incidence" POAF najveći drugog i trećeg postoperativnog dana, upravo tada je najveći rizik za neželjeni događaj. Peto test koristi ponderiranu srednju vrijednost razlike registrovanih i očekivanih vrijednosti u vremenu t , pomoću broja osoba kod kojih postoji rizik od događaja i svih grupa u vremenu t . S ovom važnom razlikom u matematičkoj formuli, raniji događaji dobijaju veću težinu (veći značaj) nego događaji na kraju krive doživljjenja. Također, treba imati u vidu, da je tačnost ili preciznost ocjene funkcije preživljavanja, svakako nepouzdana kako se "krećemo udesno", jer je na kraju praćenja broj osoba pod rizikom (number to risk) da dobiju neželjeni događaj "mali". Tako da veliki pad krivulje na kraju može biti posljedica malog uzorka (malog broja preostalih bolesnika).

4.10.3 Koks-ov model paralelnog rizika

Da bi procijenili uticaj pojedinih nezavisnih varijabli na zavisnu varijablu, koja uz informaciju da li se neki događaj dogodio ili ne ima i informaciju o vremenu kad se taj događaj dogodio, upotrijebljena je Koks-ova regresija paralelnog hazarda koristeći vremensko zavisne kovarijate gdje nam je zavisna varijabla "vrijeme do POAF". To je model za identifikaciju prognostičkih faktora povezanih s vremenom doživljjenja. Odabrane osnovne varijable (prediktori) od posebnog interesa testirane su u

univariatnom regresionom modelu, a samo značajni prediktori su ušli u multivariatnu Koks regresionu analizu. Koks-ov regresijski model bazira se na prepostavci proporcionalnog hazarda (PH) i ne uzima se određena distribucija vjerovatnoće za vrijeme razvoja događaja od interesa, zbog toga se za taj model kaže da je semiparametrijski model [83]. Model predpostavlja da je funkcija hazarda kontinuirana funkcija. Kod modeliranja hazardne funkcije glavni cilj je procijeniti zavisnost događaja s jednom ili više eksplanatornih varijabli (prediktora) koje su praćene za svakog ispitanika od početnog vremena. Koks-ov regresijski model je unaprijedio predviđanje vremena preživljavanja pojedinaca bez prepostavki o osnovnoj funkciji rizika pojedinaca. Koks-ova regresija modelira hazard u odnosu na vrijednosti kovarijata. Funkcija osnovnog hazarda (engl. baseline hazard) se može interpretirati kao funkcija hazarda u slučaju gdje su sve kovarijate jedanke nuli. Drugačije rečeno, ukoliko su sve nezavisne promenljive u modelu jednake nuli, Koks-ova formula se svodi na funkciju osnovnog rizika. Ova metoda predpostavlja da su učinci različitih kovarijata na funkciju predikcije događaja konstantni kroz vrijeme, što joj predstavlja manu u nekim slučajevima. Regresioni koeficijenti se mogu odrediti korištenjem metode parcijalne vjerodostojnosti (engl. partial likelihood), što nam omogućuje zanemarivanje osnovnog hazarda. Koks-ov PH model se da tumačiti pojedinačnim razmatranjem regresionih koeficijenata: pozitivan koeficijent povećava hazard, dok ga negativan smanjuje, u iznosu njegove absolutne vrijednosti.

4.10.4 Ostale statističke metode

Za evaluaciju provedenih profilaktičkih aktivnosti u RCT istraživačkom dizajnu, kao pokazatelj morbiditeta odredili smo incidenciju očekivane ili analizirane pojave u ciljnoj populaciji izloženoj riziku od nastanka bolesti tj. neželjenog događaja od interesa (POAF). Rizik (engl. risk) incidentna proporcija predstavlja vjerovatnoću da zdrava osoba na početku perioda praćenja oboli kroz taj period. Računa se kao broj novooboljelih u datom periodu podijeljen sa veličinom osjetljive populacije (populacija u riziku) na početku praćenja. Stopa incidence (engl. incidence rate) za razliku od incidentne proporcije u brojiocu (numerotoru) ima broj novih slučajeva tokom vremena praćenja, a u imeniocu (denominatoru) ima vrijeme u riziku za sve osobe u vremenu praćenja. Stope su proporcije pomnožene veličinom koja se naziva bazna vrijednost (1000, 10 000, 100 000) i uvijek se računa za određeni vremenski period [73]. To je brzina kojom se bolest javlja. Na kraju ove sadržajne analize izračunali smo: RR-relativni rizik (engl. relative risk), apsolutno smanjenje rizika (engl. absolute risk reduction, ARR) i relativno

smanjenje rizika (engl. relative risk reduction, RRR). Također smo i odredili broja ispitanika koje je potrebno liječiti da bi spriječili jedan neželjeni događaj (engl. number needed to treat, NNT). Relativni rizik (RR) je glavna mjera povezanosti u prospektivnom eksperimentalnom istraživanju. RR govori o snazi povezanosti između izloženosti faktoru rizika i razvoja bolesti. Test relativnog smanjenja rizika je statistički test koji izračunava smanjenje rizika kod liječenih bolesnika u odnosu na rizik kod neliječenih bolesnika. $RR < 1.00$ (95% CI < 1.00) – izloženost smanjuje rizik za bolest (to je protektivni ili zaštitni faktor), $RR = 1.00$ (95% CI sadrži 1.00) – nema povezanosti, $RR > 1.00$ (95% CI > 1.00) – izloženost povećava rizik za bolest (to je rizični faktor). ARR - Određivanje apsolutnog smanjenja rizika je jednostavan postupak u kojem se rizik od neželjenog ishoda bez liječenja oduzima od rizika neželjenog ishoda s liječenjem. NNT je broj bolesnika koje bi trebalo tretirati da bi se spriječio jedan neželjeni događaj. Ako je NNT 30 na primjer, to onda ovako možemo protumačiti "jedan se neželjeni događaj izbjegao na svakih 30 bolesnika koji su bili tretirani lijekom". NNT 1–savršen učinak, NNT 2–4 veoma učinkoviti postupci, NNT > 20 prihvatljivo u profilaksi tj. terapijskim postupcima prevencije. S obzirom da kliničke implikacije odbacivanja tačne nulte hipoteze nisu ozbiljne, nismo se odlučili za veoma strog kriterij zaključivanja na nivou " $\alpha < 0.01$ " te smo za statističku značajnost vrijednosti "alfa" ipak odabrali uobičajeni niži nivo značajnosti " $\alpha < 0.05$ ".

Međutim, nikad nije suvišno napomenuti da se zaključivanje u statistici provodi na temelju informacija o odabranom uzorku i da je moguće pogrešno zaključiti i donijeti krivu odluku. Pojam statističke značajnosti nije identičan pojmu "važnosti" osobito ako je uzorak dovoljno veliki, pri čemu i male razlike mogu dostići statističku značajnost. S tim u vezi i relativno male inkongruencije distribucije varijabli biti će statistički značajne, ali to nikako ne mora značiti da je intenzitet povezanosti tih varijabli dovoljno visok da bi se mogao smatrati važnim sa naučne ili, s osobito važne, praktične tačke gledišta. Međutim također treba uvijek uzeti u obzir da određivanje samog pojma kliničke značajnosti može biti teško i vrlo subjektivno. Isljučivo oslanjanje na vrijednost statistika za testiranje značajnosti (t , F , H , i dr.) i njima pridruženu p-vrijednost u statističkom zaključivanju ipak nije dovoljna ("p vrijednosti" ništa ne govori o praktičnoj relevantnosti tj. važnosti dobijenih rezultata, dobijena p-vrijednost samo oslikava našu sigurnost da efekat postoji, mijenjanjem veličine uzorka moguće je dobiti veoma malu "p vrijednost" za trivijalnu veličinu efekta, ovde treba spomenuti i često odabran veći nivo alfa greške 5% koji je manje strog od nivoa 1%. Kontroverza u vezi sa testiranjem statističke

značajnosti postojala je još u debatama vođenim između samih tvoraca matematičke teorije statističkog zaključivanja: Ser Ronalda Fišera, s jedne, i Egona Pirsona i Jirži Nojmana, s druge strane (Fisher, 1955; Pearson, 1955; Neyman, 1956, cf. Lenhard, 2006) [84]. S obzirom na pravo značenje vrijednosti "p-value" i njegovim ograničenjima u konvencionalnom statističkom pristupu, mnogi autori su izražavali neslaganje s konvencionalnim pristupom statističkom zaključivanju zasnovanom na interpretaciji "p-value", smatrajući da bi takav pristup trebalo odbaciti ili da ga ne bi trebalo uzimati previše ozbiljno [84] [85] [86]. Osnovni problem koji se uočava u procesu statističkog zaključivanja na osnovu visine p vrijednosti, već smo naglasili, leži u mogućnosti da neki rezultat, iako statistički značajan, ima trivijalne implikacije ili praktičnu relevantnost (Kirk, 2001), [87]. Kombinirana upotreba mjere veličine učinka i CI omogućuje bolju procjenu odnosa u podacima nego korištenje p vrijednosti bez obzira na statističku značajnost. Stoga, kao dopunski pokazatelji u procesu statističkog zaključivanja mogu nam poslužiti mjere veličine efekta (*effect size*) i interval pouzdanosti (*confidence interval*) [84] [85]. Intervali pouzdanosti daju veoma važnu informaciju koja se ne može dobiti na osnovu p vrijednosti, informaciju o preciznosti ocjena odgovarajućih "parametara" na osnovu statistika dobijenih na uzorku i informaciju o povjerenju koje možemo imati u ove ocjene. S druge strane, važna prednost pokazatelja veličine efekta nad standardnim pokazateljima statističke značajnosti je i lakše sprovođenje meta-analiza na osnovu dobijenih rezultata. Veliki broj pokazatelja veličine efekta mogu se svrstati u pokazatelje veličine razlika između aritmetičkih sredina, poput Kohenovog d, Hidžisovog g, Glasove δ i Kohenovog f. Drugu grupu čine pokazatelji proporcije varijance obuhvaćene korelacijom između varijabli i predstavljeni su pokazateljima R^2 i η^2 . Date su okvirne sugestije za vrednovanje pojedinih pokazatelja, kao i za način njihove interpretacije u kontekstu specifičnog istraživačkog nacrta. Kao indikator veličine efekta (*effect size*) nominalnih varijabli u Hi kvadrat matrici upotrijebljen je Phy coefficient, a to je koeficijent korelacijske opsegu od 0 do 1, pri čemu veći broj pokazuje jaču vezu između dvije ukrštene varijable. Prema Kohenovom kriteriju mjere veličine efekta Phi-koeficijent kontingencije od 0.10 znači mali uticaj, 0.30 srednji uticaj, a 0.50 veliki uticaj. Za veće tabele u matrici "2 x k" koristi se Cramerov koeficijent asocijacija koji uzima u obzir (df) broj stepena slobode. Za ocjenu veličine uticaja u ovom slučaju koriste se malo drugačiji kriterijumi: Cramerov koeficijent za dvije kategorije=0.01 – mali uticaj; 0.30 – srednji; 0.50 – veliki uticaj. Cramerov koeficijent za tri kategorije mali uticaj=0.07; srednji=0.21; veliki=0.35. Cramerov koeficijent za četiri kategorije mali uticaj=0.06;

srednji uticaj=0.17; veliki=0.29. U Modelima strukturalnih jednačina veličina efekta je indeks slaganja, podesnosti (GFI - goodness of fit), ali se sve više preferira aproksimacija kvadratnog korijena iz prosječne kvadrirane greške ili skraćeno RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation). Ovaj pokazatelj ukazuje na diskrepancu između opažene i pretpostavljene matrice prema broju stepeni slobode pretpostavljenog modela. Pokazatelj veličine razlika između aritmetičkih sredina dvije grupe sa impliciranom homogenom varijansom je Kohenov d. Mjera veličine efekta za analizu varijance ANOVA test, a ujedno i njenu neparametrijsku paralelu Kruskal-Wallis test je eta-kvadrat ili R^2 -koeficijent. Pokazatelj mjere veličine efekta Cohen's d za Mann-Whitney test može biti dobijena iz "z" aproksimacije. U većini korelacionih nacrta pokazatelj veličine efekta je R^2 . R^2 i η^2 su kompatibilne mjere. Prema Kohenovoj klasifikaciji 0.01 (1%) ima mali uticaj, 0.06 (6%) kao srednji uticaj i 0.14 (14%) kao veliki uticaj koja se koristi u Kruskal-Wallist testu i Anova testu. Kohenov d-koeficijent (jedinica standardnog odstupanja) ima sledeće referentne vrijednosti: 0.2 mali uticaj, 0.5 srednji uticaj, i 0.8 veliki uticaj.

5 REZULTATI

Studija je u septembru 2013.godine prijavljena u Protokol Sistema Registracije (PRS) te je u decembru 2013.godine bila i odobrena pod ID-codom: NCT00784316. Prvog bolesnika uveli smo u studiju u decembru 2013.godine, a period regrutacije trajao je do avgusta 2015.godine kada je operisan i poslednji randomizrani bolesnik.

Tabela 5-1. Karakteristike studije.

<u>RCT</u>			
Protokol Sistema Registracije sep.2013			
ID:NCT00784316 http://register.clinicaltrials.gov			
<i>Studijska populacija</i>			
<u>CABG</u>			
<i>Randomizirane grupe: A-B-C treatman</i>			
A-grupa	Samo betablokator	n	80
B-grupa	Betablokator + Amiodaron	n	80
C-grupa	Betablokator + Statin	n	80
<i>Drugo</i>			
Zaslijepljenost	Dvostruko-prikrivanje		
Broj bolesnika	240		
Start nov.2013 – Stop regrutovanja avg.2015			
<u>Praćenje</u>	Bolničko liječenje		

Legenda: RCT- Randomized controlled study; CABG- Coronary Artery Bypass Grafting.

Osnovne karakteristike kvalificiranog uzorka od 240 bolesnika prikazan je u tabela 5.1. Prosječna dob bolesnika je bila 62.98 ± 8.53 godina. Bolesnici preko 70 godina, ukupno 54 bolesnika što je udio od 22.5%. S obzirom na spol očekivano je više bilo muških ispitanika jer je i osnovno oboljenje od interesa zastupljenije kod muškaraca. U ispitivanju je sudjelovalo 80 žena što je udio od 33.3% a ostalih 160 bolesnika ili 66.67% su bili muškarci.

Tabela 5-2. Osnovne karakteristike kvalificiranog uzorka (n=240).

Karakteristike na uključivanju		
Dob (godine)	X ±SD	62.98 ± 8.53
Spol- M / Ž	n, (%)	160 / 80 (66.67% vs. 33.33%)
Starosna dob >70 g	n, (%)	54 (22.5%)
BMI (kg/m ²)	X ±SD	28.17 ± 2.60
Komorbiditet-pridružene bolesti i navike		
Pušački status (Da/Ne)	n, (%)	124 / 116 (51.67% vs. 48.33%)
Hipertenzija (Da/Ne)	n, (%)	200 / 40 (83.33% vs. 16.67%)
Hiperlipoproteinemija (Da/Ne)	n, (%)	183 / 57 (76.25% vs. 24.75%)
Deabetes mellitus (Da/Ne)	n, (%)	100 / 140 (41.67% vs. 58.33%)
COPD (Da/Ne)	n, (%)	37 / 203 (15.42% vs. 84.58%)

Legenda: Parametri: centralna vrijednost i mjera disperzije, X-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija., n-apsolutni broj. BMI - body mass index, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Indeks tjelesne mase (engl. body mass index) u čitavom uzorku je $28.17 \pm 2.60 \text{ kg/m}^2$. Aktivan pušački status (engl. current smoker) je prilično ujednačen, 124 ili 51.67% bolesnika imali su aktivan pušački status u odnosu na 116 bolesnika koji su zavedeni kao nepušači što je udio 48.33%. Hipertenzija je bila najzastupljenija bolest koja je verifikovana kod 200 bolesnika ili 83.33% dok je 40 ili 16.67% bolesnika nije imalo pridruženu hipertenziju. Hiperlipoproteinemija je bila prisutna kod 183 bolesnika ili 76.25% a odsutna kod 57 ili 24.74% bolesnika. Deabetes mellitus kao komorbiditet također je bio značajno zastupljen, prisutan je kod 100 ili 41.67% bolesnika, a nije zabilježen kod ostalih 140 ili 58.33%. Hronična opstruktivna bolest pluća (COPD – chronic obstructive pulmonary disease) nije jasno dijagnostički definirana, ipak zabilježili smo taj vjerovatan komoribiditet kod 37 bolesnika ili 15.42% dok ostalih 203 bolesnika ili 84.58% nije imalo pridruženu plućnu bolest.

Tabela 5-3. Osnovne karakteristike koronarne bolesti (n=240).

Karakteristike koronarne bolesti			
Sintax skor	Jednosudovna	n, (%)	12 (5.0%)
Operativni pristup	Dvosudovna	n, (%)	94 (39.17%)
Tip operacije	Trosudovna	n, (%)	134 (55.83%)
		X (SD)	31.74 (7.79)
Ukupan broj graftova (bajpsa)	Konvencionalna CABG	n, (%)	229 (95.42%)
	MIDCABG	n, (%)	11 (4.58%)
	On-pump	n, (%)	178 (78.07%)
	Off-pump	n, (%)	51 (22.27%)
Dužina hospitalizacije (min.medijan, max.)	Jedan graft	n, (%)	11 (4.58%)
Dužina boravka u ICU (min.medijan, max.)	Dva grafta	n, (%)	75 (31.25%)
	Tri grafta	n, (%)	148 (61.67%)
	Četiri grafta	n, (%)	6 (2.5%)
			3, 9, 18
			1, 2, 11

Legenda: Parametri su izraženi kao centralna vrijednost sa pripadajućom mjerom disperzije, n-apsolutni broj i kao procenat. CABG- coronary artery bypass grafting; MIDCAB-minimally invasive direct coronary artery bypass. On-pump-na pumpi; Off-pump-bez pumpe. ICU- Intensive Care Unit.

Osnovne karakteristike koronarne srčane bolesti i osnovni operativni parametri cijelog uzorka (n=240) date su u tabeli 5-3.

Tabela 5-4 Bazalne karakteristike u tretiranim grupama.

		Farmakološka profilaksa			p value
		BB n=80	BB+Amiodaron n=80	BB+Statin n=80	
Dob (godine)	Medijan	62.5	63	63.5	0.871
	Q1-Q3	57-69	56-70	57-71	
	<50	3	2	2	
Kategorije dobi	50-60	32	32	32	0.990
	>60	45	46	46	
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	28.19±2.83	28.31±2.48	28.00±2.49	0.758
Spol (m/ž)		54/26	52/28	54/26	0.928
Pušački status (da/ne)		44/36	42/38	38/42	0.627
Hipertenzija (da/ne)		69/11	64/16	67/13	0.566
Hiperlipoproteinemija (da/ne)		54/26	62/18	67/13	0.051
Diabetes mellitus (da/ne)		29/51	35/45	36/44	0.478
COPD (da/ne)		14/66	10/70	13/67	0.660

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean±SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. BMI-body mass indeks. BB-betablokator. COPD-Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

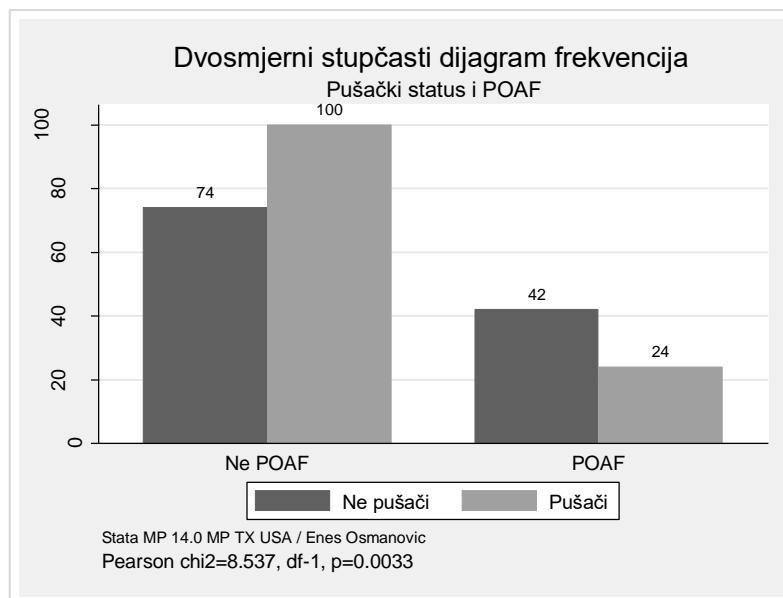
Rezultat Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testa nije pokazao statističku značajnu razliku u starosnoj dobi po tipu tretmana tj. u randomiziranim grupama, a to znači da su po tom parametru grupe bile ujednačene. Iz rezultata koji su prikazani u tabeli ujedno vidimo da je udio ženskog spola manji u svim tretiranim grupama, 32.5% u A grupi (tretman samo betablokatorom BB) 35% ženskog spola, u B grupi (kombinovan tretman betablokatorom i amiodaronom BB+Amiodaron) te 32.5% u grupi C (kombinovan tretman betablokatorom i statinom BB+Statin). Pearson chi²=0.150, df-2, probability p=0.928. Također, jednofaktorskom analizom varijance istražili smo uticaj jednog faktora sa tri nivoa (tretman) na jednu zavisnu varijablu, u ovom slučaju to je kontinuirana varijabla "BMI" (body mass indeks) izražen u kg/m². Nije utvrđena statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti BMI između grupa, (F 0.28, df-2, probability p=0.758. Hi kvadrat test nezavisnosti za ostale kategorijalne varijable prikazane u tabeli nam pokazuje da nije bilo značajne veze statusa pušenja, hipertenzije, hiperlipoproteinemije, šećerne bolesti i hronične opstruktivne bolesti pluća (COPD) i tretiranih grupa.

Tabela 5-5 Bazalne karakteristike i primarni događaj.

	Postoperativna atrijalna fibrilacija		p value
	Ne-POAF n=174	POAF n=66	
Dob (godine)			
Medijan	63	63.5	0.499
Q1-Q3	56-70	56-69	
<50	5	2	
Kategorije dobi	50-60	21	0.277
	>60	43	
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	28.14±2.63	0.839
Spol (m/ž)		119/55	0.358
Pušački status (da/ne)		100/74	0.003
Hipertenzija (da/ne)		142/32	0.245
Hiperlipoproteinemija (da/ne)		133/41	0.912
Diabetes mellitus (da/ne)		67/107	0.107
COPD (da/ne)		27/147	0.944

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. BMI-body mass indeks. BB-betablokator.

Analizirali smo bazalne karakteristike u odnosu na primarni događaj, također, nismo uočili značajnu razliku u odnosu na pojavu događaja od našeg interesa. Primjetna je razlika u učestalosti navike pušenja 57.4% vs. 36.3% tj. veći je udio pušača bio u grupi koji nisu razvili događaj od interesa (POAF) u odnosu na bolesnike koji su ga razvili, ukupno 100 vs. 24 ili 57.47 vs. 36.3%, Pearson chi (1) 8.537, p=0.003.



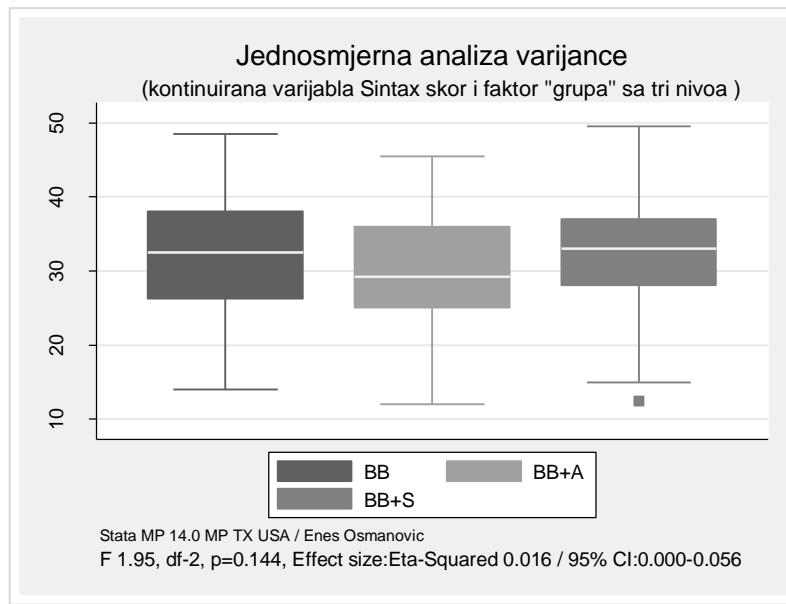
Slika 5-1. Bar Chart distribucije dihotomne kategorije pušačkog statusa i POAF.

Tabela 5-6 Preoperativne kliničke karakteristike.

		Terapijski tretman (grupe)			p value
		BB n=80	BB+Amiodaron n=80	BB+Statin n=80	
Syntax Score	Mean SD	31.80±8.31	30.50±7.88	32.93±7.04	0.144
	<21	9	9	3	
	Syntax	22-32	31	42	0.073
		≥33	40	29	
EFLV%	Mean SD	50 (40-54)	52 (44-55)	50 (45-55)	0.125
DDLV	DDLV +	54	49	55	0.563
	DDLV -	26	31	25	
Mitralna regurgitacija	MR +	58	52	55	0.592
	MR -	22	28	25	
Sistolni krvni pritisak		140±21.22	138±21.37	138±14.72	0.691
Dijastolni krvni pritisak		85±11.31	82±11.88	84±9.50	0.184
Srčana frekvencija		73 (60-82)	65 (56-74)	68 (61-82)	0.0002

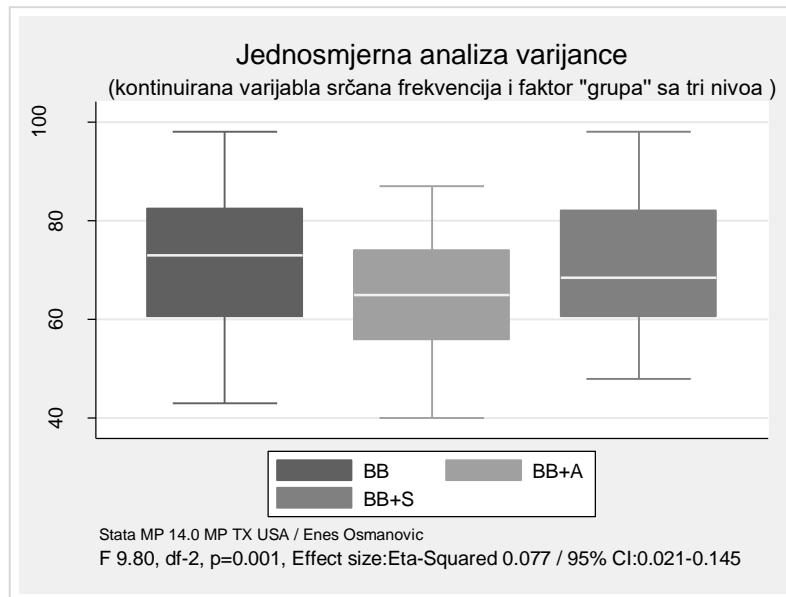
Legenda: Parametri izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean±SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. DDLV-dijastolna disfunkcija l.ventrikula.

Potom smo provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kontinuiranog obilježja bodovnog "Syntax skora" po grupama primjenjenim parametrijskim ANOVA testom. Jednofaktorskom analizom varijance nismo utvrdili razliku u srednjim vrijednostima bodovnog Syntax skora u nezavisnim tretiranim grupama (faktor). F-statistik koji predstavlja varijansu između grupa podijeljenu varijansom unutar grupa nije značajan, F 1.95, df-2, probability p=0.144. S obzirom na kategorije Syntax skora: bodovni skor <21, 22-32 i ≥33 Hi kvadrat test nezavisnosti također nam pokazuje da je skor u sve tri grupe sličan, Pearson Chi-Square (4)=8.5755, probability p=0.073. Razlika nije bila uočena i kada je kriterij kategorizacije promjenjen. Razvrstavanjem u kategorije syntax scora: 10-19, 20-29, 30-39, 40-50 bodova Pearson Chi-Square (6)=6.187, probability p=0.403.



Slika 5-2. Box-Whisker plot analize varijance Sintax skora po tipu tretmana.

Provedena post hoc Bonferroni analiza za parametar srčane frekvencije (Comparison of Pre-operative Heart rate by Groups) otkriva nam da se srednja vrijednost srčane frekvencije u drugoj grupi (kombinovani tretman BB+Amiodaron) značajno razlikuje od srednjih vrijednosti srčane frekvencije druge dvije grupe. Test ne otkriva razliku između 1 i 3 grupe tj. nema razlike u srčanoj frekvenciji između grupe tretirane samo BB i grupe sa kombinovanom terapijom BB+Statin.



Slika 5-3. Box-Whisker plot analize varijance srčane frekvencije po tipu tretmana.

Nije nađena razlika u odnosu na ostale ultrazvučne parametre prikazane u tabeli: ejekcionu frakciju- EFLV, dijastolnu disfunkciju lijevog ventrikula-DDLV i mitralna

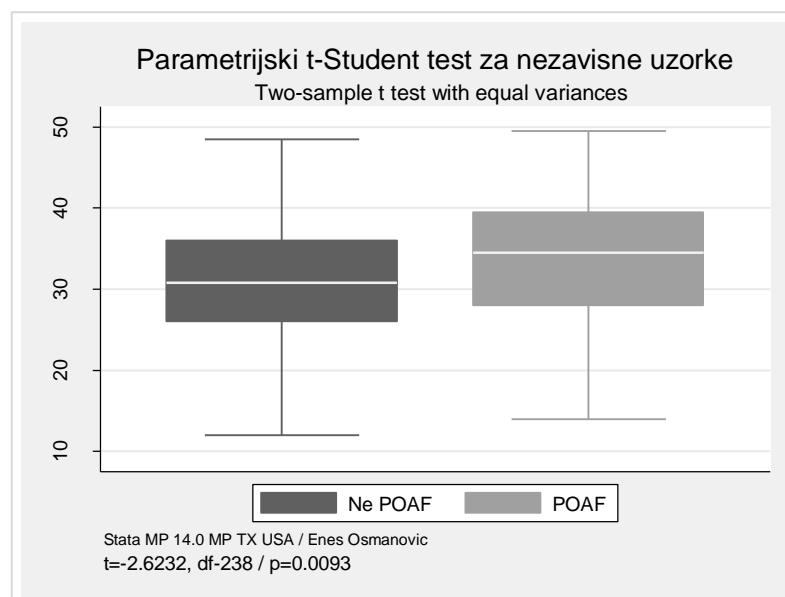
regurgitacija-MR nije utvrđena značajna asocijacija sa tretiranim grupama. Također, nije bilo razlike niti u vrijednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na grupe.

Tabela 5-7 Preoperativne kliničke karakteristike.

		Postoperativna atrijalna fibrilacija		p value
		Ne-POAF n=174	POAF n=66	
Sintax Score	Mean SD	30.94±7.7	33.86±7.6	0.009
	<21	16	5	
Sintax	22-32	85	21	0.033
	≥33	73	40	
EFLV%	Medijan	52	48	
	Q1-Q3	45-55	40-52	0.001
Dijastolna disfunkc.LV	DDLV +	57	41	
	DDLV -	117	25	0.455
Mitralna regurgitacija	MR +	65	56	
	MR -	109	10	0.001
Sistolni krvni pritisak		139±20	140±17	0.889
Dijastolni krvni pritisak		84±11	83±10	0.417

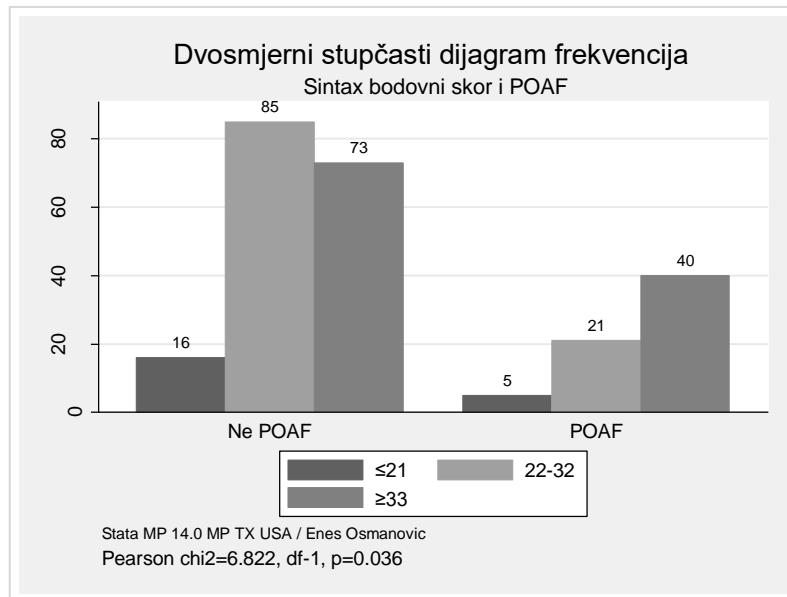
Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. DDLV-dijastolna disfunkcija l. ventrikula.

Prosječan sintax skor u grupi bez POAF je 30.94 ± 7.7 , a u drugoj grupi koji su razvili POAF je 33.86 ± 7.6 . Independent Samples t-test for Equality of Means utvrdili smo značajnu razliku u srednjim vrijednostima obilježja Sintax skora u nezavisnim grupama primarnog događaja. Bodovni skor je značajno veći u grupi koji su razvili POAF.



Slika 5-4. Box-Whisker plot Studentov t-test Syntax skora i POAF.

I Hi kvadrat test asocijacija u dvodimenzionalnoj matrići 2 x 3, dihotomni primarni događaj (POAF) sa tri nivoa obilježja sintax skora, otkriva nam značajnu asocijaciju, tj. učestalost POAF povezana je sa višim vrijednostima sintax skora, 40 bolesnika ili 60.61% koji su razvili POAF imali su vrijednosti sintax skora 33 i više bodova.



Slika 5-5. Grafički prikaz kategorija Sintax skora i POAF.

Kad su ultrazvučni parametri u pitanju, Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test, nižu istisnu frakciju u grupi POAF procjenjuje statistički značajnom, a Hi kvadrat test u dvodimenzionalnoj matrići 2 x 2, dva nivoa obilježja mitralne regurgitacije (MR+/MR-) i dihotomnog obilježja primarnog događaja, otkriva nam značajnu asocijaciju, tj. učestalost POAF u asocijaciji je sa mitralnom regurgitacijom.

Tabela 5-8 Operativne karakteristike i tretman.

		Terapijski tretman (grupe)			p value
		BB n=80	BB+Amiodaron n=80	BB+Statin n=80	
Operativni pristup	<i>Konvencional</i>	76	76	77	0.909
	<i>Mid-CABG</i>	4	4	3	
Tip operacije	<i>On-pump</i>	57	60	61	0.782
	<i>Off-pump</i>	19	16	16	
Kardioplegija (mL.)	<i>Mean±SD</i>	1247 ± 288	1170±161	1174±188	0.075
CPB (minute)	<i>Mean±SD</i>	83.96 ± 22.4	77.51±12.2	84.57±18.9	0.168
CPB	<90	37	29	37	0.337
	≥90	43	51	43	
AoX (minute)	<i>Med. Q1-Q3</i>	53 (49-58)	51 (48-55)	54 (49-64)	0.154
AoX	<50	15	22	19	0.422
	≥50	65	58	61	
N-distal. anastomoza	<i>Jedan</i>	4	4	3	0.871
	<i>Dva</i>	22	24	29	
	<i>Tri</i>	52	49	47	
	<i>Četiri</i>	2	3	1	

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. CPB-ekstrakorporalna cirkulacija (cardiopulmonary bypass duration). AoX-vrijeme poprečnog klemovanja aorte (aortic cross-clamp time).

Operativni parametri prikazani u tabeli po tretiranim grupama i primarnom događaju se nisu razlikovali.

Tabela 5-9 Operativni faktori asocirani sa POAF.

		Postoperativna atrijalna fibrilacija		p value
		Ne-POAF n=174	POAF n=66	
Operativni pristup	<i>Konvencional</i>	164	65	0.162
	<i>Mid-CABG</i>	10	1	
Tip operacije	<i>On-pump</i>	128	50	0.854
	<i>Of-pump</i>	36	15	
Kardioplegija (mL.)	<i>Mean±SD</i>	1188±215	1216±232	0.439
CPB (minute)	<i>Med. Q1-Q3</i>	79 (70-88)	77 (65-94)	0.645
CPB	<90	73	30	0.625
	≥90	101	36	
AoX (minute)	<i>Med. Q1-Q3</i>	53 (49-57)	52 (49-58)	0.540
AoX	<50	41	15	0.891
	≥50	133	51	
N-distal. anastomozna	<i>Jedan</i>	10	1	
	<i>Dva</i>	59	16	
	<i>Tri</i>	101	47	0.191
	<i>Četiri</i>	4	2	

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. CPB-ekstrakorporalna cirkulacija (cardiopulmonary bypass duration). AoX-vrijeme poprečnog klemovanja aorte (aortic cross-clamp time).

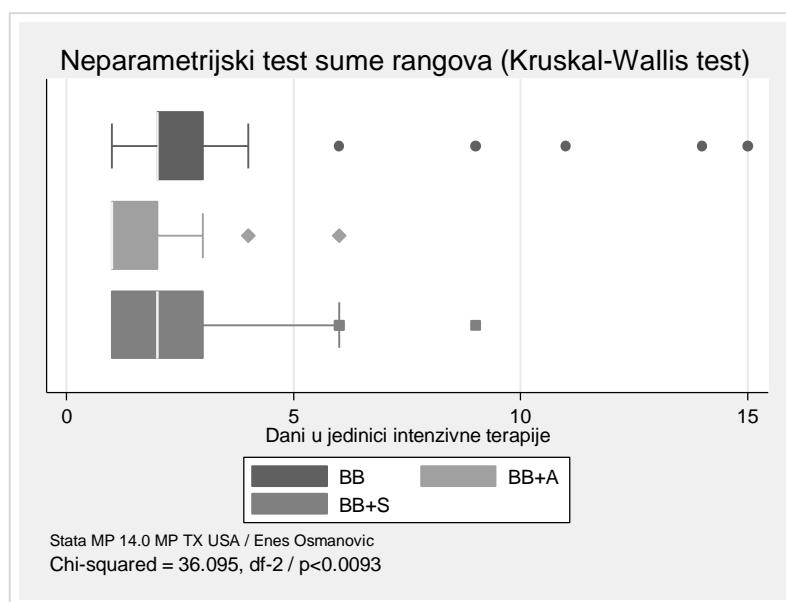
Razlika je primjetna kad je u pitanju boravak u jedinici intenzivne njegе i ukupni dani hospitalnog tratmana što je prikazano u naredne dvije tabele.

Tabela 5-10 Postoperativne karakteristike i tretman.

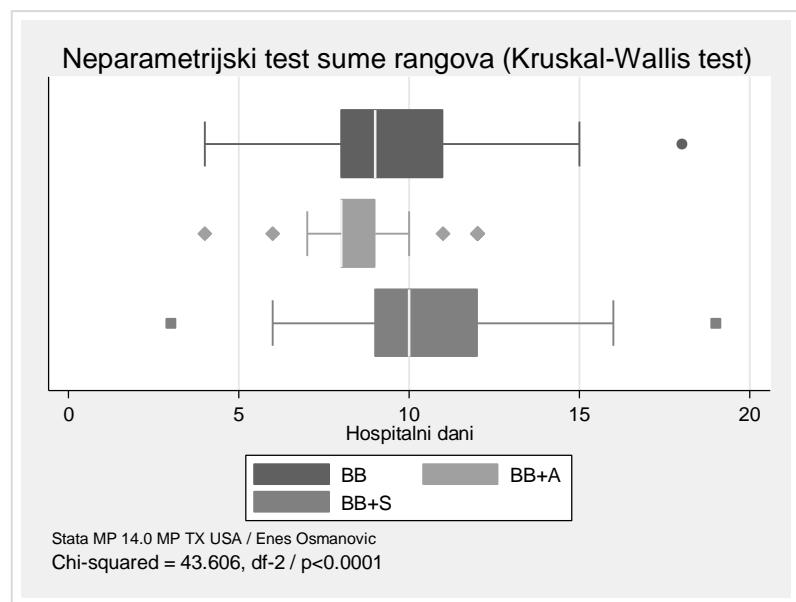
	Terapijski tretman (grupe)			p value
	BB n=80	BB+Amiodaron n=80	BB+Statin n=80	
Post-OP Inotropi (Da/Ne)	51/29	55/25	53/27	0.800
IABP support (Da/Ne)	14/66	8/72	8/72	0.254
Prolongirana ventilacija >24h (Da/Ne)	11/69	7/73	10/70	0.591
Post-OP nefatalni MI (Da/Ne)	7/73	2/78	5/75	0.237
Cerebrovaskurni događaj (CVI)	3/77	1/79	3/77	0.555
Post-OP Hart failure (Da/Ne)	6/74	1/79	4/76	0.164
Post-OP Redo/PCI (Da/Ne)	2/78	2/78	2/78	1.000
Ritam na optustu	<i>Sinus Ritam</i> 71	77	75	0.413
	<i>A-Fibrilacija</i> 3	1	1	
IUC (dani) <i>Medijan (min-max)</i>	2 (1-15)	1 (1-6)	2 (1-9)	0.001
Hospitalizacija <i>Medijan (min-max)</i>	9 (4-18)	8 (4-12)	10 (3-16)	0.001

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. CPB-ekstrakorporalna cirkulacija (cardiopulmonary bypass duration). AoX-vrijeme poprečnog klemovanja aorte (aortic cross-clamp time). REDO-redo sternotomy.

Na otpustu ipak 5 bolesnika (8%) je imalo perzistentnu atrijalnu fibrilaciju te su u naredne 4 sedmice nastavili uzimati Amiodaron u dozi održavanja 200 mg/dnevno i antikoagulantnu terapiju u individualno prilagođenoj dozi do reevaluacije srčanog ritma na prvoj kontroli, post-operativno obično planirana nakon 10-15 dana.



Slika 5-6. Box-Whisker plot sampling distribucije boravka u IUC po tipu tretmana.

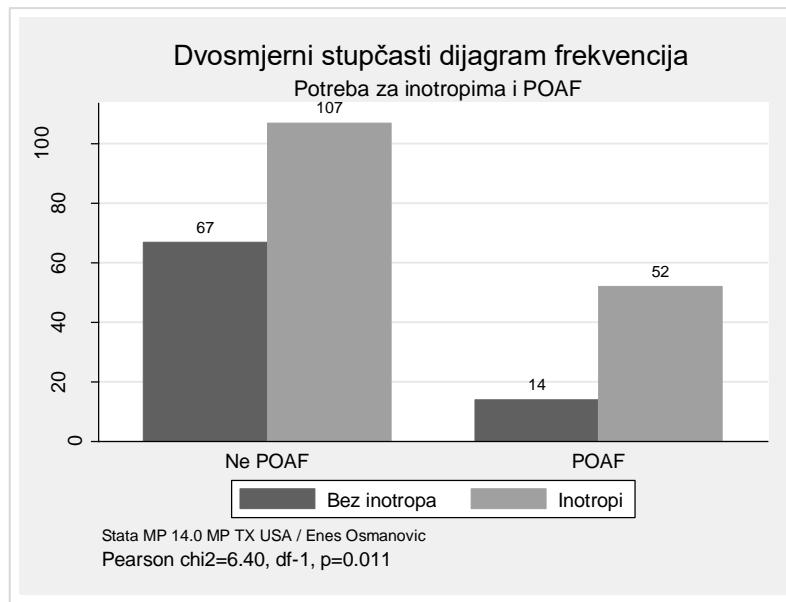


Slika 5-7. Box-Whisker plot sampling distribucije dani boravka po tretmanu.

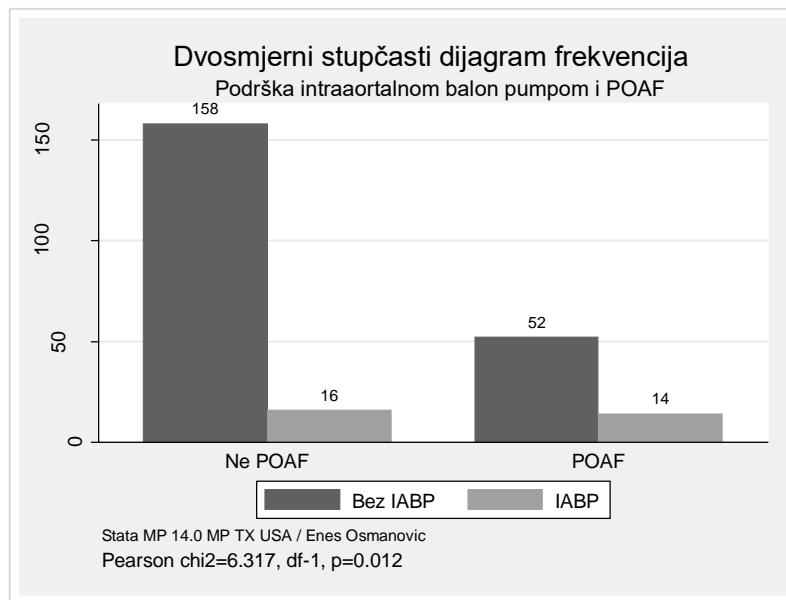
Tabela 5-11 Postoperativne karakteristike i primani događaj.

	Postoperativna atrijalna fibrilacija		p value
	Ne-POAF n=174	POAF n=66	
Post-OP Inotropi (Da/Ne)	107/67	52/14	0.011
IABP support (Da/Ne)	16/158	14/52	0.012
Artefici. ventil. >24h (Da/Ne)	13/161	15/51	0.001
Post-OP MI (Da/Ne)	7/167	7/59	0.949
Post-OP CV događaj (Da/Ne)	5/169	2/64	0.05
Post-OP HF (Da/Ne)	5/169	6/60	0.040
Post-OP Redo/PCI (Da/Ne)	3/171	3/63	0.211
Post-OP AFib. (Da/Ne)	167/0	56/5	0.0001
IUC (dani) Medijan (min-max)	1 (1-14)	2 (1-11)	0.0001
Hospitalizacija Medijan (min-max)	9 (4-16)	10 (3-19)	0.0001

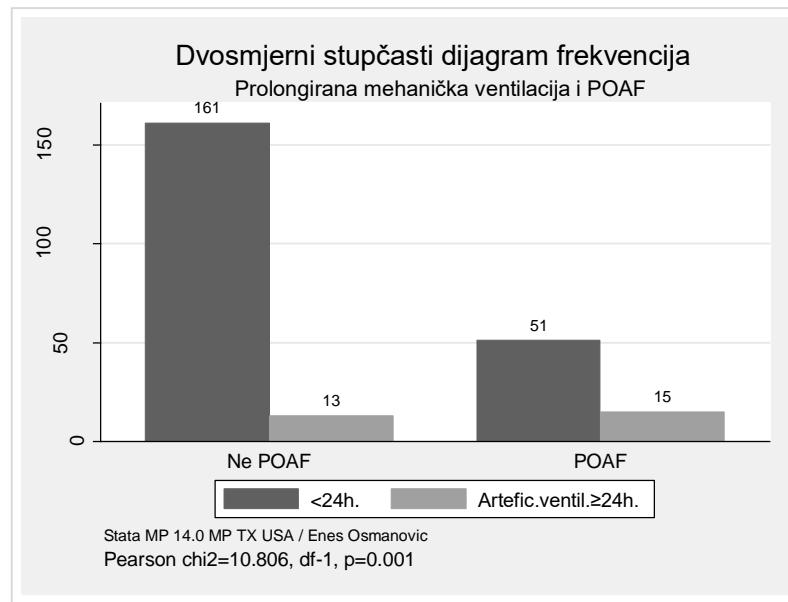
Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj. Centralna vrijednost: Medijan Q1-Q3 –interkvartilni raspon; Mean SD-aritmetička sredina i standardna devijacija. CPB-ekstrakorporalna cirkulacija (cardiopulmonary bypass duration). AoX-vrijeme poprečnog klemovanja aorte (aortic cross-clamp time). REDO-redo sternotomy.



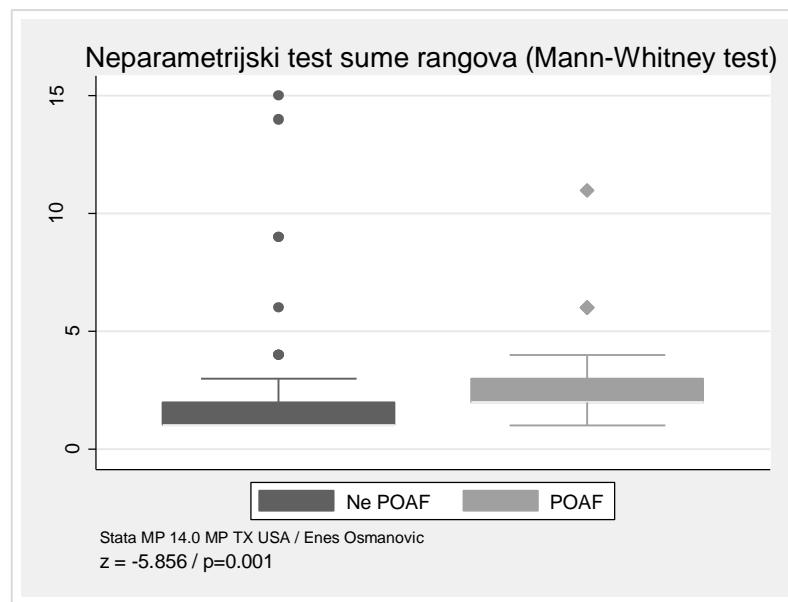
Slika 5-8. Bar Chart sampling distribucije inotropne podrške i POAF.



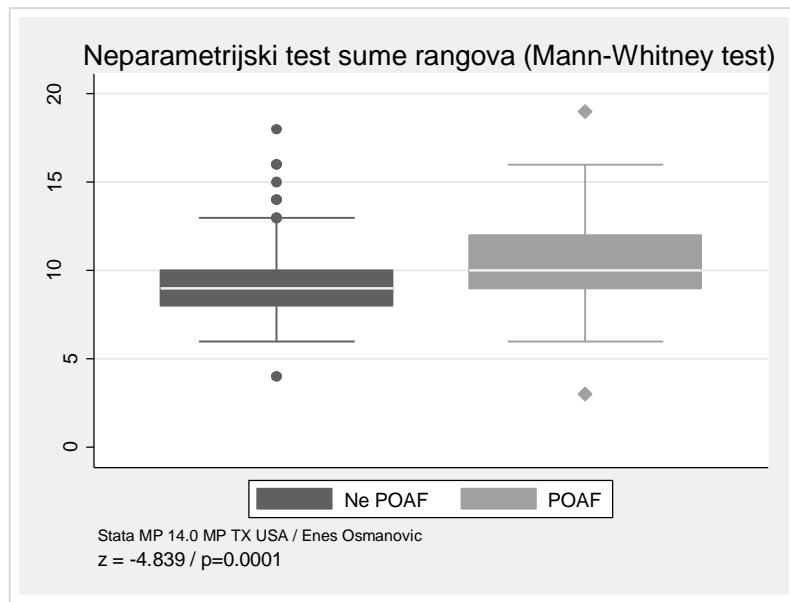
Slika 5-9. Bar Chart sampling distribucije podrške IABP i POAF.



Slika 5-10. Bar Chart sampling distribucije $\geq 24h.$ arteficialne ventilacije i POAF.



Slika 5-11. Box-Whisker plot sampling distribucije dani IUC i POAF.



Slika 5-12. Box-Whisker plot sampling distribucije dani u bolnici i POAF.

5.1.1 Primarna krajnja tačka: POAF - evaluacija i kvantifikacija povezanosti

Od mjera odnosa odredili smo relativni rizik (RR), tj. mjeru učestalosti (Ratio) neke pojave (POAF) u populaciji koja je eksponirana djelovanju nekog faktora, pa podijeljena sa učestalošću toga faktora u neizloženoj populaciji.

Tabela 5-12 Incidenca POAF u terapijskim grupama.

	POAF	Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Ne	n	55	66	53	174
	%	68.75%	82.50%	66.25%	72.50%
	Da	25	14	27	66
Da	%	31.25	17.50	33.75	27.50
	n	80	80	80	240
Ukupno		100%	100%	100%	100%

Legenda: n-apsolutni broj i procenat. POAF-postoperativna atrijalna fibrilacija; BB-betablokator; BB+Amiodaron; BB+Statin. Pearson Chi-square $\chi^2=6.14$, df-2, p=0.046, Cramer's V 0.16. Fisher's 0.040.

U kontrolnoj grupi (tretirani dosadašnjim standardom samo BB) 31.25% bolesnika imalo je novonastali neželjeni događaj (POAF), dok je u drugoj tretiranoj grupi (kombinacija BB+Amiodaron) neželjeni događaj razvilo 17.5% bolesnika. U statinskoj grupi neželjeni događaj je razvilo 33.75% bolesnika.

Tabela 5-13. Incidenca, absolutni i relativni rizik redukcije i NNT sa Amiodaronom.

	<u>POAF</u>	<u>Bez POAF</u>	Ukupno
<i>Tretman</i>	<u>BB+Amiodaron</u> a=14	b=66	(a+b)=80
	<u>BB</u> c=25	d=55	(c+d)=80
	(a+c)=39	(b+d)=121	(a+b+c+d)=160

Risk (R) u grupi BB+Amiodaron = 0.175 ili 17.5% svaki 5.7 ≈ 6 bolesnik je imao POAF

Risk (R) u grupi tretirana samo BB = 0.3125 ili 31.25% svaki 3 bolesnik je imao POAF

$$RR=0.175 / 0.3125=0.56 \text{ (95\% CI: 0.3147-0.9964) ili 56\%}$$

$$ARR=0.3125 - 0.175= -0.1375 \approx -14\%$$

$$RRR=0.1375 / 0.3125=0.44 \text{ ili 44\%}$$

$$NNT=7.27$$

$$\text{Chi}^2(1)=4.10, p=0.0428$$

Legenda: POAF-postoperativna fibrilacija atrija (primarni ishod); R-risk-rizik. EER – event rate in treated group = a / (a+b); CER – event rate in control group = c / (c+d); RR- Relative Risk (omjer rizika) = EER/CER; ARR- Absolute Risk Reduction (ARR) risk difference = (absolute value of CER-EER); RRR-(relativni rizik redukcije) = ARR/CER; NNT-(Number Needed to Treat) = 1/ARR

Tabela 5-14. Incidenca, absolutni i relativni rizik redukcije i NNH sa Rosuvastatinom.

	<u>POAF</u>	<u>Bez POAF</u>	Ukupno
<i>Tretman</i>	<u>BB+Statin</u> a=27	b=53	(a+b)=80
	<u>BB</u> c=25	d=55	(c+d)=80
	(a+c)=52	(b+d)=108	(a+b+c+d)=160

Risk (R) u grupi tretiranoj BB+Statin = 0.3375 ili 33.75%

Risk (R) u grupi tretirana samo BB = 0.3125 ili 31.25%

$$RR=0.3375 / 0.3125=1.08 \text{ (95\% CI: 0.6906-1.6889) što je povećanje rizika 2.5\%}$$

$$ARR=0.3125 - 0.3375=-0.025=2.5\%$$

$$RRR= -0.025 / 0.3125= -0.08 \text{ ili 8\%}$$

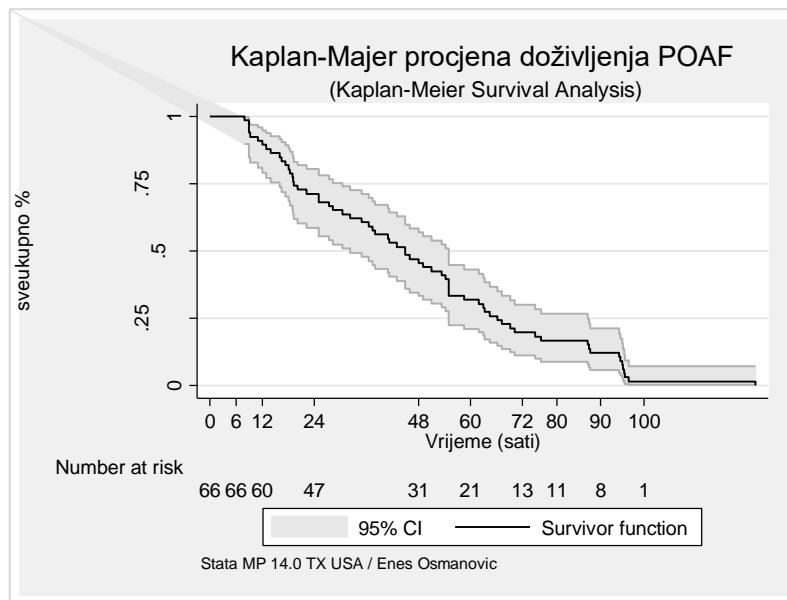
$$NNH= 40$$

Legenda: POAF-postoperativna fibrilacija atrija (primarni ishod); R-risk-rizik. EER – event rate in treated group = a / (a+b); CER – event rate in control group = c / (c+d); RR- Relative Risk (omjer rizika) = EER/CER; ARR- Absolute Risk Reduction (ARR) risk difference = (absolute value of CER-EER); RRR-(relativni rizik redukcije) = ARR/CER; NNH-(Number Needed to Harm) = 1/ARR

Poređenjem grupe C koja je tretirana kombinacijom BB+Statin 33.75% bolesnika imalo je novonastali neželjeni događaj (POAF) u odnosu na grupu tretiranu samo BB u kojoj je 31.25% bolesnika imalo novonastali neželjeni događaj (POAF).

5.2 Analiza doživljjenja (Survival analysis)

Od zdravstvenih pokazatelja morbiditeta u nastavku izvještavanja slijedi analiza funkcije doživljjenja tj. vremena do nastupanja događaja, (Survival analysis) i analiza funkcije hazarda (Hazard function).



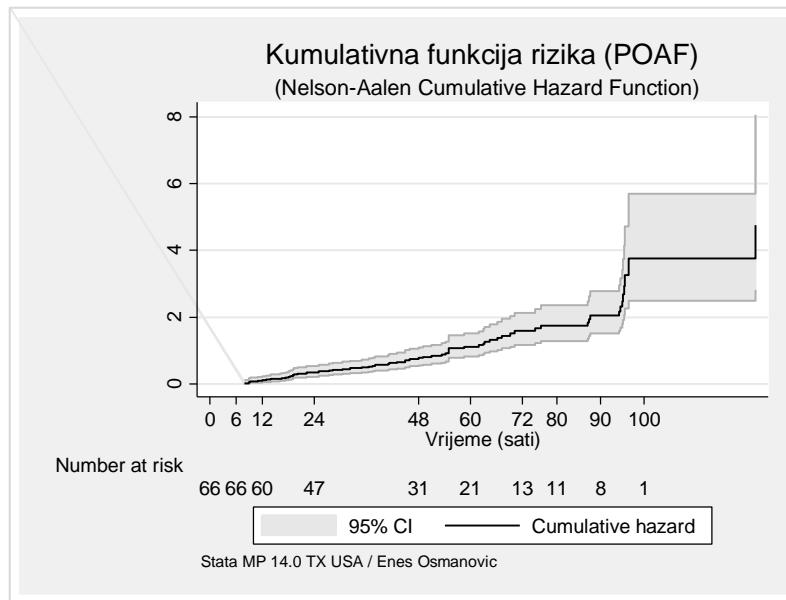
Slika 5-13. Grafički prikaz ukupne K-M funkcije doživljjenja (Survival Function).

Možemo vidjeti da su u nultom satu svi ispitanici bili u sinusnom ritmu i takvo stanje je održano narednih 8 sati kada je prvi ispitanik razvio postoperativnu atrijalnu fibrilaciju. Proporcija doživljjenja bez razvoja POAF u toj vremenskoj distanci je 98% i naravno funkcija u vremenu počinje opadati. Najraniji zabilježen događaj od interesa (POAF) desio se već nakon 8 h i 15 min. iz grupe BB+Statin, a najduže vrijeme do događaja je 125.7 sati a randomiziran je na tretman BB+Amiodaron. Iz prikazanog grafikona možemo jasno vidjeti da je u sinusnom ritmu nakon prvih 24 h. bilo $\approx 70\%$ tačnije 69.70% bolesnika u riziku ((95% CI:57.07–79.27) i taj udio u daljem vremenu lagano opada da bi nakon 48 h. taj udio iznosio 45.45% (95% CI:33.21-56.90)).

5.2.1 Kumulativna incidenca

Kumulativna incidenca (engl. CI-cumulative incidence) predstavlja vjerovatnoću da jedna zdrava osoba na početku perioda praćenja oboli kroz taj period. Računa se kao broj

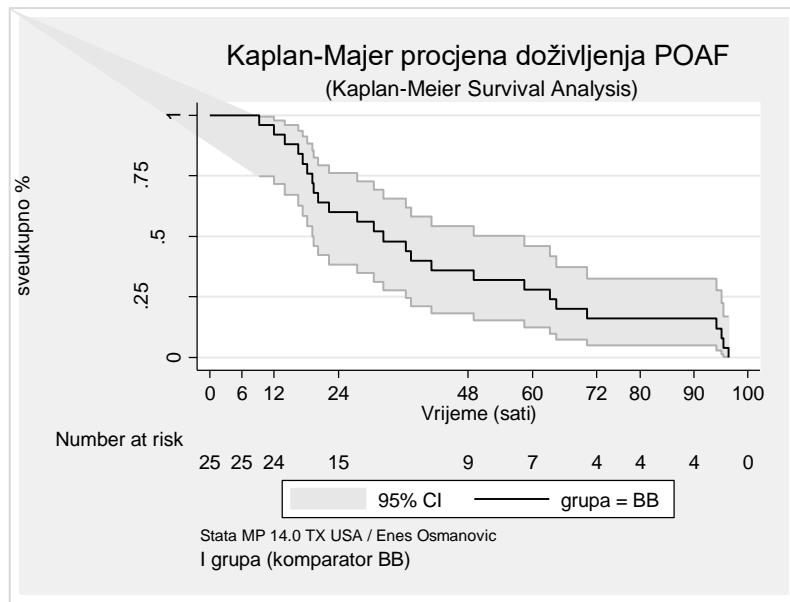
novooboljelih u datom periodu podijeljen sa veličinom osjetljive populacije (populacija u riziku) na početku praćenja. Kumulativna incidenca predstavlja udio (proporciju), dakle nema mjernu mjernu jedinicu.



Slika 5-14. Ukupna K-M funkcija rizika (Cumulative hazard function).

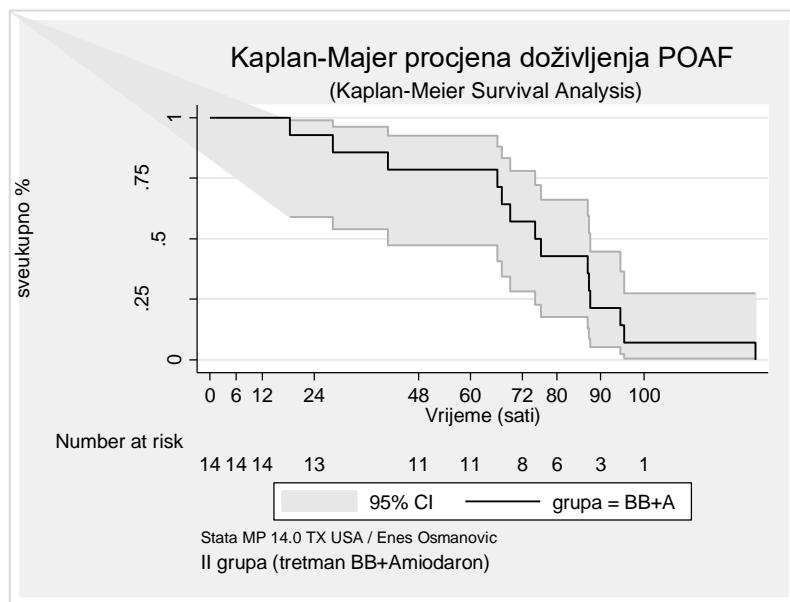
Kumulativna incidenca (CI-cumulative incidence) odnosi se na rizik mjerjen procentom osoba koji će kroz neko određeno vrijeme preći iz grupe zdravih u grupu bolesnih. Na grafikonu možemo vidjeti da se kumulativna stopa rizika vremenom povećava.

Kumulativna incidenca postoperativne atrijalne fibrilacije u cijelom uzorku je 21.13%. Ukupno vrijeme u riziku svih 66 bolesnika je 3123 sata, medijan vremena do nastupanja događaja (survival time) je 45.25 h. (IQ raspon je 19.50 h. do 66.22 h.). U grupi tretiranoj samo BB 25 bolesnika je razvilo negativan događaj, njihovo ukupno vrijeme u riziku je 1060 h. Medijan vremena do nastupanja događaja iznosi 32.25 h. (mininum 42.40 h. do maximalnih 96.44 h.). Mean za ovu grupu iznosi 42.40 h. U drugoj grupi kombinovan tretman BB+Amiodaron ukupno vrijeme u riziku svih 14 bolesnika je 1018 h. Medijan vremena do nastupanja događaja od interesa je 75.61 h., minimalno 18.34 h., maksimalno 125.65 h. Mean je iznosio 72 h. U trećoj grupi, kombinovan tretman BB+Statin ukupno vrijeme u riziku svih 27 bolesnika iznosi 1043 h., minimalno vrijeme do nastupanja događaja je 8.15 h., maksimalno 95.15 h. Mean survival time je iznosio 38.66 h.



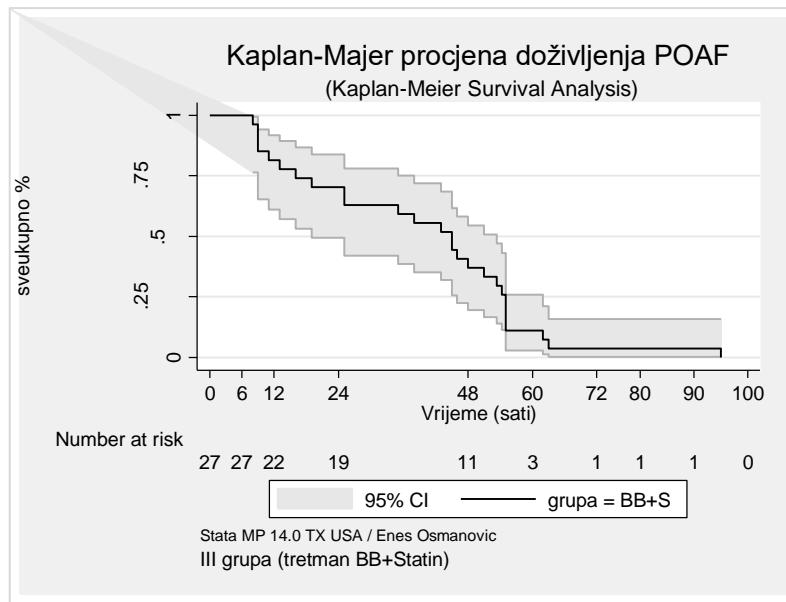
Slika 5-15. Grafički prikaz K-M funkcije doživljaja POAF za I grupu (tretman BB).

Iz opadajuće funkcije doživljaja možemo vidjeti da je medijan vremena u grupi tretmana samo betablokatorom 32.25 sati. Minimalno zabilježeno vrijeme je 9.21h., maksimalno 96.44 sata, a prosjek (mean) je 42.40 h.



Slika 5-16. Grafički prikaz K-M funkcije doživljaja POAF tretman BB+Amiodaron.

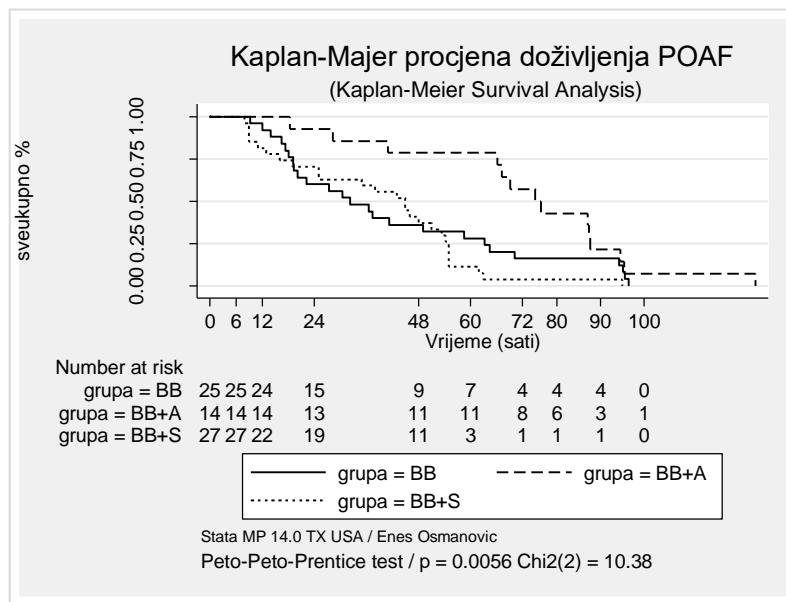
Iz opadajuće funkcije doživljaja za grupu tretiranu BB+Amiodaron možemo vidjeti da je medijan vremena u ovoj grupi veći nego u grupi sa BB i iznosi 76.61 h. Minimalno zabilježeno vrijeme za razvoj događaja u ovoj grupi je 18.34 h., maksimalno 125.65 h., a prosjek (mean) je 72.78 h.



Slika 5-17. Grafički prikaz K-M funkcije doživljaja POAF za tretman BB+Statin.

Iz funkcije doživljaja za drugu grupu tretiranu kombinacijom BB+Statin možemo vidjeti da je primarni događaj imalo 27 bolesnika, medijan vremena u ovoj grupi je veći nego u grupi sa BB i iznosi 45.25 h. Minimalno zabilježeno vrijeme za razvoj događaja u ovoj grupi je 8.15h. iz ove grupe je prvi pacijent koji je razvio događaj od interesa, maximalno 96.15 h., a prosjek (mean) je 38.66 h.

Sljedeće što je bilo nužno provjeriti jeste da li se ove krvulje i statistički značajno razlikuju.



Slika 5-18. K-M funkcija po tipu tretmana (Peto-Peto-Prentice Test).

Na grafikonu je prikazana funkcija doživljjenja POAF za grupe (Survival Function).

Možemo zaključiti da se krivulje značajno razlikuju i na početku i na kraju funkcije budući da su nam oba testa jednakosti (Peto-Peto-Prentice and Logrank Test) značajni na odabranom nivou značajnosti. Divergencija krivulje BB+Amiodaron uočava se već u prvih 24 sata. Peto-Peto-Prentice test jednakosti dao nam je $\chi^2(2)$ 10.38, probability p=0.0056, što je nešto malo veće od dobijenog statistika Log-rank testom, $\chi^2(2)$ je 10.96, probability p=0.0042.

Tabela 5-15. Postoperativna atrijalna fibrilacija – Incidenca POAF (stopa/1000).

Ukupno 240 posmatranja, 172 završavaju prije ulaska (cenzurirano, cod = 0)				
Preostalo 66 posmatranja, što predstavlja 66 pojedinačnih slučajeva ishoda (cod = 1)				
3123.02 sati ukupno vrijeme analize				
Ishod: poaf = 1 (cod =1)				
Analiza vremena: time t: vrijeme do početka ishoda (POAF)				
Cohort	Person-time	Failures	Rate	95% Conf.Interval
Ukupno	3123	66	21.13	16.60 - 26.90

Legenda: Estimated rates (per 1000) and lower/upper bounds of 95% confidence intervals – procjena stope na 1000 osoba, donja i gornja granica intervala povjerenja. Cohort – kohorta. Person-time – vrijeme osoba. Failures – neuspjeh (događaj od interesa POAF). Rate – stopa.

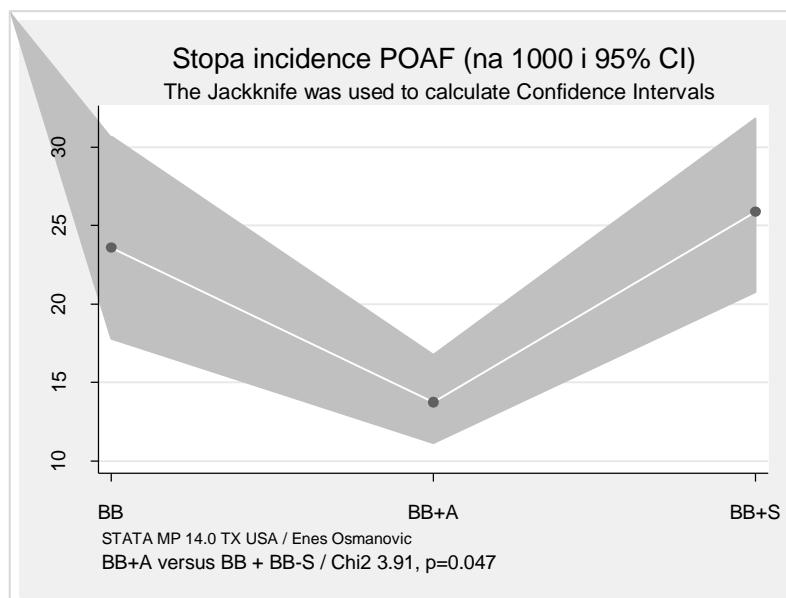
U tabeli je dat prikaz ukupne incidence POAF tokom vremena postoperativnog praćenja. Ukupno analizirano vrijeme u riziku 66 bolesnika koji su razvili neželjeni događaj je 3123 sata, a POAF zabilježena je u 21.13% sa rasponom 16.6%-26.9%.

Tabela 5-16. POAF – Incidenca (stopa/1000) po tretiranim grupama.

Ukupno 240 posmatranja, 172 završavaju prije ulaska (cenzurirano, cod = 0)				
Preostalo 66 posmatranja, što predstavlja 66 pojedinačnih slučajeva ishoda (cod = 1)				
3123.02 sati ukupno vrijeme analize				
Ishod: poaf = 1 (cod =1)				
Analiza vremena: time t: vrijeme do početka ishoda (POAF)				
Cohort	Person-time	Failures	Rate	95% Conf.Interval
BB	1060	25	23.58	15.93-34.90
BB+Amiodaron	1019	14	13.73	0.0081-23.19
BB+Statin	1043	27	25.86	17.73-37.71

Legenda: Estimated rates (per 1000) and lower/upper bounds of 95% confidence intervals – procjena stope na 1000 osoba, donja i gornja granica intervala povjerenja. Cohort – kohorta. Person-time – vrijeme osoba. Failures – neuspjeh (događaj od interesa POAF). Rate – stopa.

U tabeli je prikazano ukupno vrijeme u riziku i incidenca događaja od interesa (POAF) po tretiranim grupama. Kvantificiran broj novih slučajeva u grupi tretiranoj BB+Amiodaron je 14 bolesnika, a u grupi BB imali 25 bolesnika, a iz grupe BB+Statin i 27 bolesnika. Najkraće vrijeme u riziku je u grupi BB+Amiodaron, iznosi 1019 sati, a najduže u grupi tretiranoj BB.



Slika 5-19. Stopa incidence POAF po tipu tretmana.

Tabela 5-17. POAF – poređenje stope incidence.

Ukupno 240 posmatrana, 172 završavaju prije ulaska (cenzurirano, cod = 0)
Preostalo 66 posmatrana, što predstavlja 66 pojedinačnih slučajeva ishoda (cod = 1)
3123.02 sati ukupno vrijeme analize
Ishod: poaf = 1 (cod = 1)
Analiza vremena: time_t: vrijeme do početka ishoda (POAF)

Cohort	Rate	Chi2	p-value	95% CI:
BB versus BB+Amiodaron	1.716	2.68	0.101	0.892-3.302
BB versus BB+Statin	0.912	0.11	0.739	0.529-1.571
BB+Amiodaron versus BB+Statin	0.531	3.81	0.050	0.279-1.013
BB+Amiodaron versus BB i BB+Statin	0.556	3.91	0.047	0.308-1.003

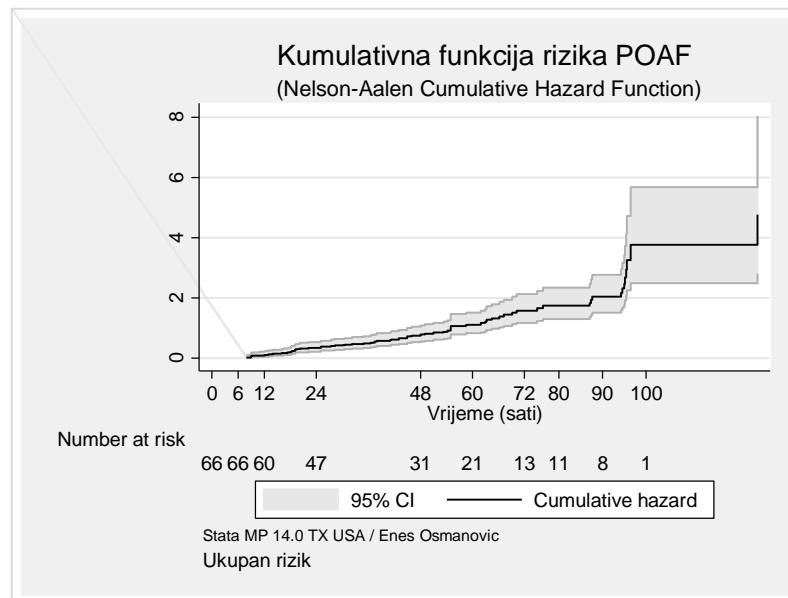
Legenda: Maximum likelihood estimate of the rate ratio comparing groups – procjenjena maksimalna vjerodostojnost omjera brzine upoređenih grupa. Estimated rates (per 1000) and lower/upper bounds of 95% confidence intervals – procjena stope na 1000 osoba, donja i gornja granica intervala povjerenja. Cohort – kohorta. Rate – stopa.

U tabeli je prikazano poređenje incidence u tretiranim grupama. Granično značajna razlika u incidenci POAF zabilježena je između grupe BB+Amiodaron i BB+Statin, a ta

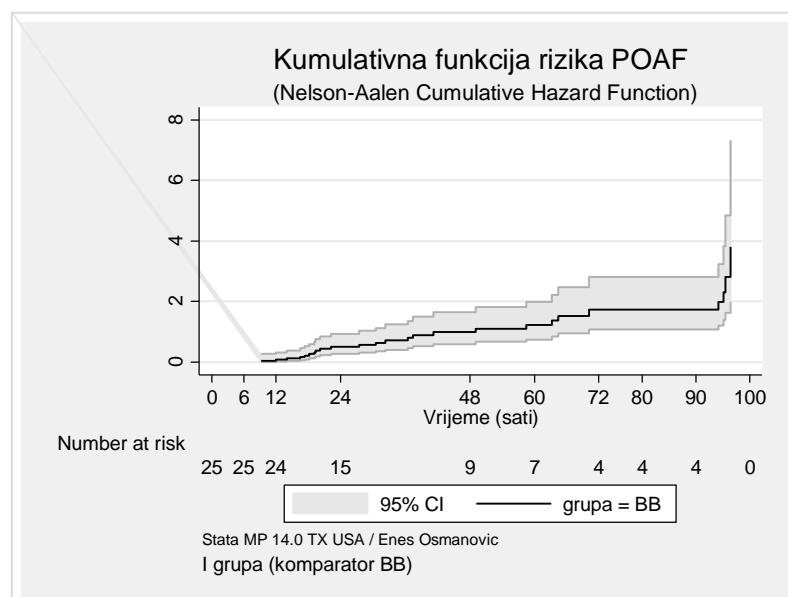
razlika je značajna ako poredimo incidencu između grupe BB+Amiodaron i druge dvije grupe zajedno.

5.2.2 Funkcija hazarda (Hazard function)

Funkcija hazarda u svakoj tački t direktno odgovara intuitivnom shvaćanju rizika, tj. da se neki događaj u našem slučaju POAF dogodi baš u vremenu t.

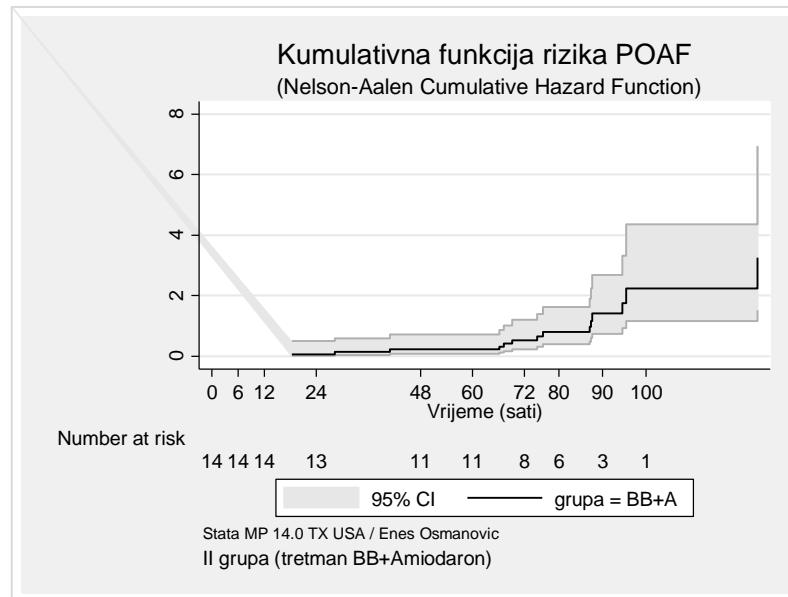


Slika 5-20. Kumulativna funkcija hazarda (ukupan rizik).



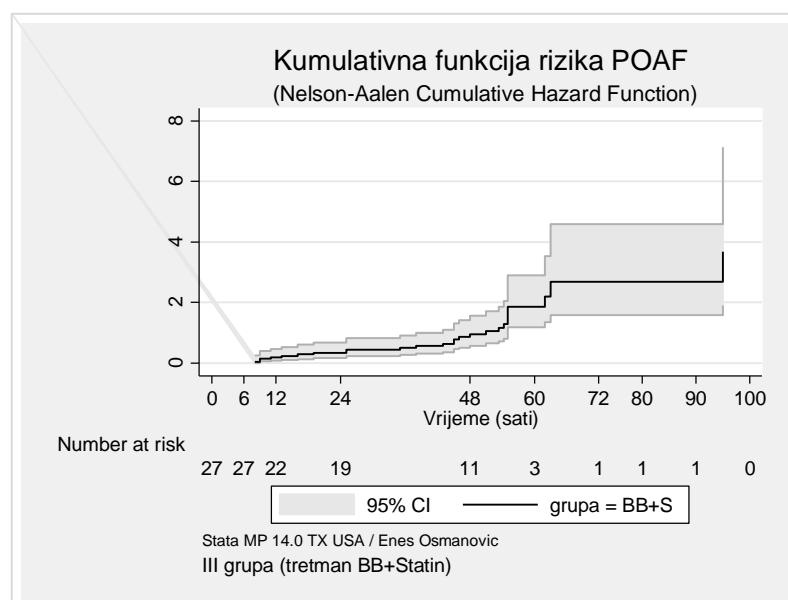
Slika 5-21. Kumulativna funkcija hazarda (I grupa BB).

Kumulativni hazard na kraju vremena praćenja za grupu tretiranu samo BB iznosi 3.82 (95% CI:1.99–7.315). Već u prva 24h. od 25 bolesnika u riziku iz grupe BB 10 bolesnika je imalo neželjeni događaj. Cumulativ incidence iznosi 0.303, Hazard ratio za taj period iznosi HR-0.0215 (95% CI:0.021–0.063). Nakon 48 sati HR iznosi 0.0328 (0.00-0.09).



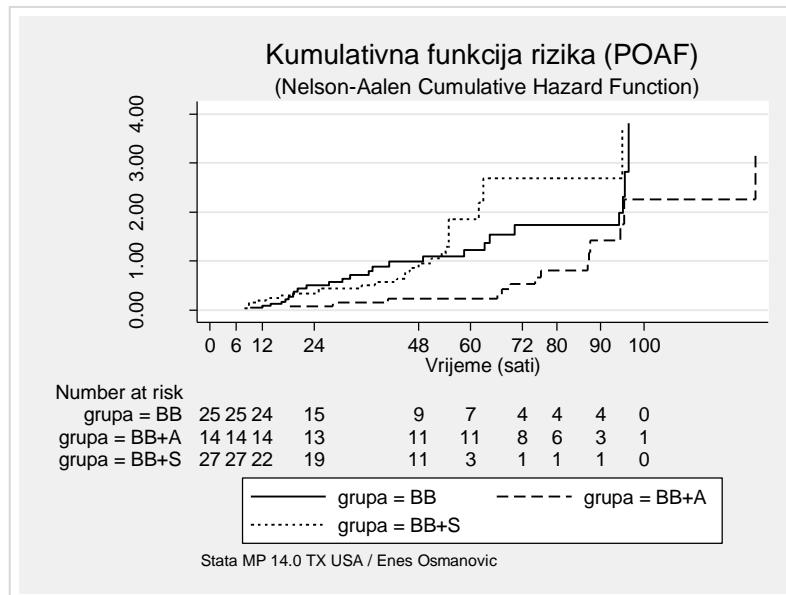
Slika 5-22. Kumulativna funkcija hazarda (II grupa BB+Amiodaron).

Vidimo da je krivulja prilično položena u desno, samo 1 bolesnik je imao događaj od interesa unutar 24h., a samo 3 bolesnika unutar 48 sati. Krivulja rizika se lagano izdiže nakon trećeg dana. Nelson-Aalen procjenitelj cumulativnog hazarda na kraju praćenja je 3.25 (95% CI:1.52-6.93).



Slika 5-23. Kumulativna funkcija hazarda (III grupa BB+Statin).

Krivulja rizika se lagano izdiže nakon drugog dana. Nelson-Aalen cumulativni hazard na kraju praćenja je 3.89 (95% CI:2.053-7.369). Iz ove grupe unutar 24h. imalo je događaj od interesa 8 bolesnika od njih 27.



Slika 5-24. Kumulativna funkcija hazarda po tipu tretmana.

Gledajući sliku gore vidimo da je generirana funkcija kumulativnog hazarda najbolja za grupu BB+Amiodaron, linija je naviše položena udesno, vidimo da su u prva tri dana iz ove grupe samo tri pacijenta imala neželjeni događaj. Da zaključimo krivulja hazarda ima najmanji potencijal promjene i najpovoljnija je za grupu tretirana kombinacijom BB+Amiodaron što se iz grafikona može i zapaziti, vidimo da je samo 1 bolesnik iz ove grupe imao neželjeni događaj unutar 24 h. Do 48 sati (dva dana) POAF je razvilo samo 3 bolesnika. Iz drugih grupa u ovom periodu događaj je razvilo 16 bolesnika.

5.2.3 Koks-ov model proporcionalnog rizika

Relativnu važnost pojedinih predikora (kovarijabli, kovarijata) za predikciju događaja od interesa ispitali smo Koks regresionom analizom, a dobijena mjera veličine efekta u ovom testu je omjer rizika HR. Univariatnom analizom identificirali smo neke prognostičke faktore povezane s našom zavisnom varijablom tj. POAF, a samo značajne prediktore unijeli smo u multivariatnu Koks regresionu analizu.

Tabela 5-18. Koks-ov proporcionalni hazard model POAF

Faktor	Hazard ratio	<u>95% CI for HR</u>		p value
		donja	gornja	
Grupa	1.212	0.880	1.671	0.238
Dob	1.034	1.005	1.063	0.020
Spol: muški vs. ženski	1.283	0.762	2.161	0.347
Kardiopulmonalno bajpas (min.)	1.019	1.005	1.033	0.005
Poprečno klemovanje aorte (min.)	1.027	0.999	1.057	0.057
Prolongiran mechanička ventilacija	1.672	0.923	3.031	0.090
Tip operacije	0.991	0.548	1.792	0.976

Chi2(2) 1.28, p=0.526

Legenda: HR-hazard ratio is Effect size. Test of proportional-hazards assumption. *Modeling exact partial likelihood.*

Koks-ov PH model je pored mnogih neznačajnih varijabli izdvojio samo dva prediktora koji ima uticaj na vrijeme nastupanja događaja. Analiza je pokazala da su godine i CPB vrijeme nezavisni prediktori POAF, dok za ostale varijable to ne možemo reći. Stariji bolesnici koji su imali duže vrijeme kardiopulmonalnog bajpasa imaju veći rizik za nepovoljan ishod.

6 DISKUSIJA

6.1 Opšti pregled

Značaj POAF se mijenjao u vremenu od 60-tih godina pa na ovomo, smatrana je prvo kao beznačajna pojava, zatim da je loš prognostički znak, a potom i da utiče na morbiditet i mortalitet [4][14][15].

U skladu sa time su se mijenjale i preporuke, 2011.godine u praktičnim vodičima nije ni spomenuta, a sledeće 2012.godine za "farmakološku kardioverziju" postoperativne atrijalne fibrilacije nakon CABG "koja traje ≤ 3 dana" mogli smo razmotriti intravensku aplikaciju Vernakalanta: nivo dokaza B, klasa II-b [88][89].

Cohrane collaboration® 2013, Arsenault KA i saradnici, objavili su "Cochrane Rewiev" pod nazivom: "Intervencije za sprječavanje post-operativne atrijske fibrilacije kod pacijenata koji se podvrgavaju operacijama srca". Intervencije su uključivale amiodaron, beta-blokatore, sotalol, magnezij, atrijski pejsing i stražnju perikardiotomiju. Sve intervencije su smanjile postoperativnu atrijsku fibrilaciju nakon operacije srca u poređenju s kontrolom, sve su smanjile dužinu boravka u bolnici za oko dvije trećine dana i smanjile troškove bolničkog liječenja za oko 1250 USD. Međutim, autori za svoj pregledni rad navode da je ograničen kvalitetom raspoloživih podataka i heterogenosti između uključenih studija [35].

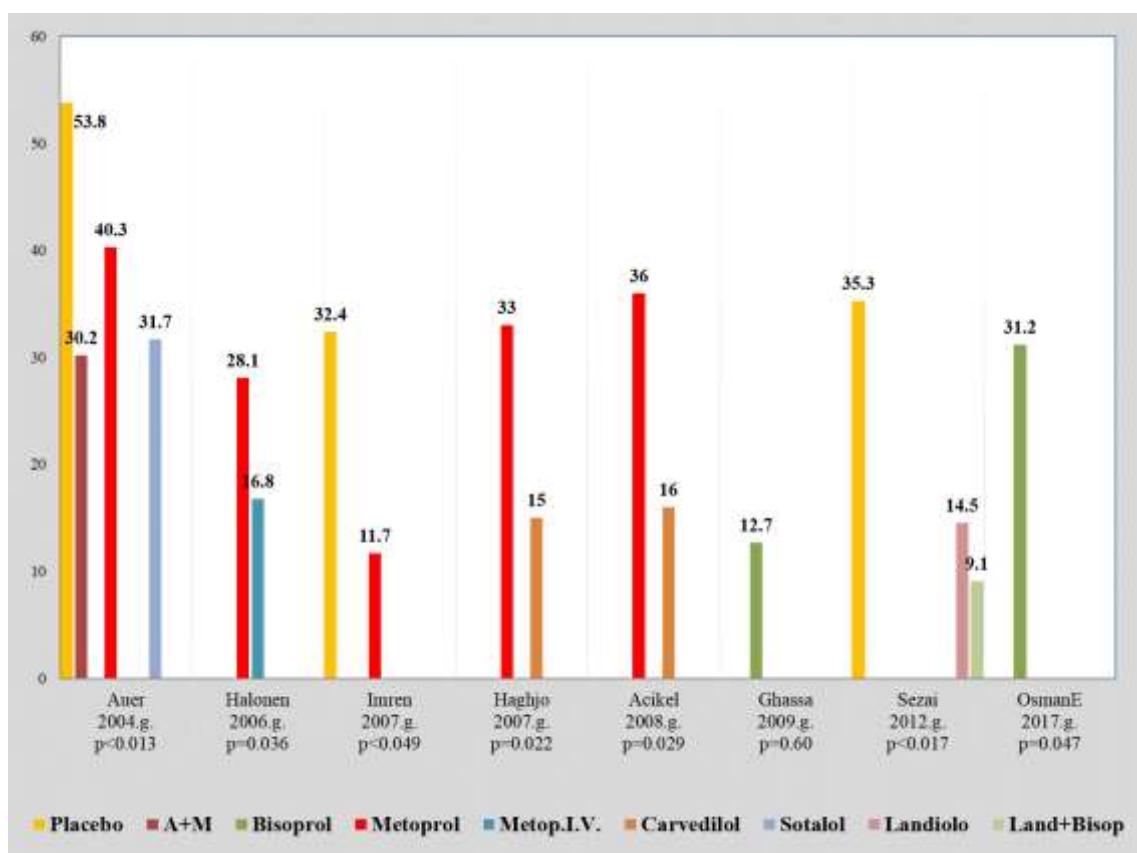
Smjernice za pacijente sa fibrilacijom atrija Američkog udruženja za kardiologiju i radne grupe za ritam srca, AHA/ACC/HRS, objavljene su 2014.godine. U poglavlju 7.11 ovih preporuka pod nazivom "određene grupe pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom" navedene su i preporuke za postoperativnu atrijalnu fibrilaciju (POAF) u kardijalnoj i grudnoj hirurgiji. Preporuka klasa I: liječenje pacijenata kod kojih se razvije POAF sa betablokatorom se preporučuje svim bolesnicima osim u slučajevima kada su BB kontraindicirani (Nivo dokaza A). Nedihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala se preporučuju kada BB nije dovoljan za kontrolu srčane frekvencije (Nivo dokaza: B). Kada je Amiodaron u pitanju u ovim preporukama je navedena Klasa IIa, preoperativna primjena Amiodarona za smanjenje incidence AF kod bolesnika podvrgnutih kardiohirurgiji, razumna je za profilaktičku terapiju kod pacijenata sa "visokim" rizikom za POAF (nivo dokaza: A). Najnovije smjernice izdate od strane Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology-ESC), preporuke koje su razvijene u saradnji sa Evropskom asocijacijom za kardio-hirurgiju (European Association for Cardio-

Thoracic Surgery-EACTS), objavljene su 2016.godine, i u ovim preporukama naglašena je povezanost POAF sa povećanom dužinom hospitalizacije, višom stopom postoperativnih komplikacija i smrtnosti [90].

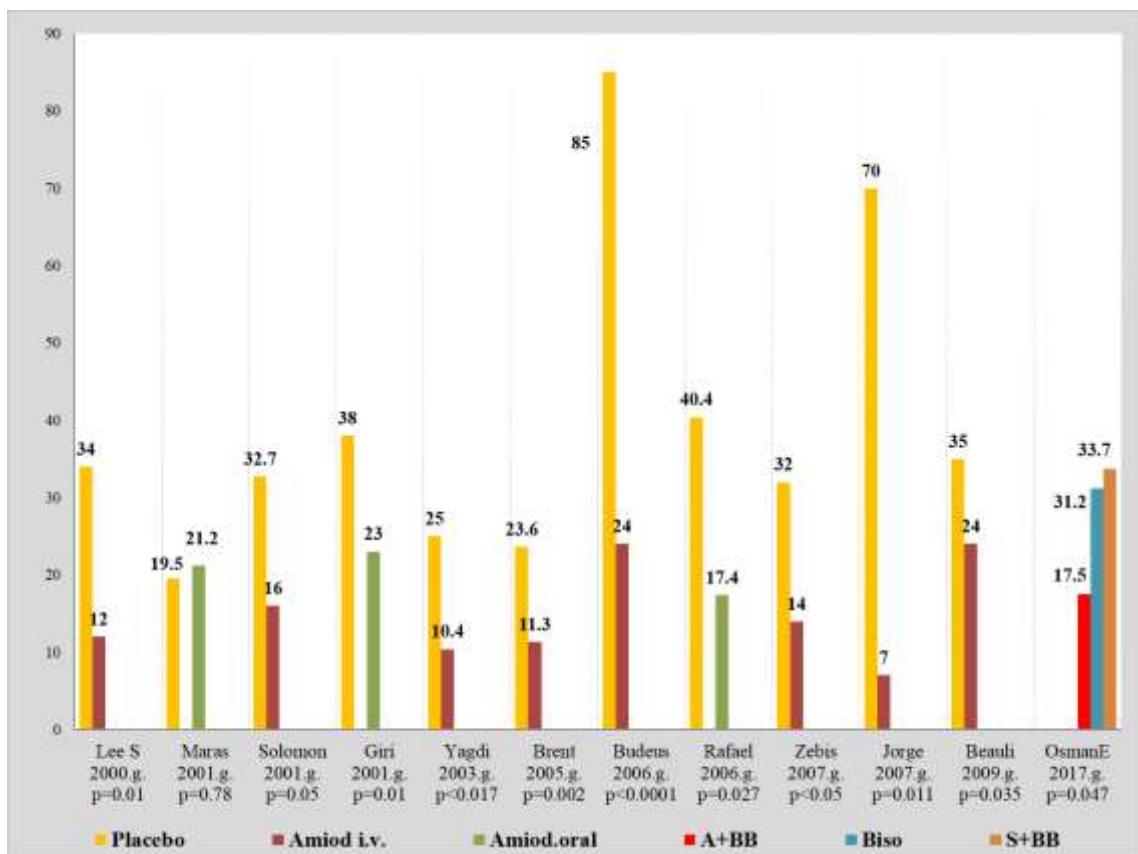
Najčešće ispitivani studijski lijek iz grupe betablokatora bio je propranolol (POAF: 16.3% u tretiranoj grupi prema 31.7% u kontrolnoj grupi). U većini ovih studija, betablokatori su davani postoperativno, što je režim podržan u nedavnoj meta-analizi najnovijih randomiziranih kontroliranih ogleda objavljeno u Ann Noninvasive Electrocardiol 2013.godine [91] [92] [93]. Također, Amiodaron je smanjio učestalost POAF u poređenju sa beta-blokatorom dokumentovano u nekoliko meta-analiza, smanjujući istovremeno i vrijeme boravka u bolnici. Saurav Chatterjee i saradnici 2013.godine uradili su sistematski pregled kako bi procijenili optimalan način njegove primjene. Autori su pokušali dati odgovor na neka važna pitanja vezana za redukciju POAF: "da li oralni režim Amiodarona (oral only) u poređenju sa režimom koji je uključivao intravenozno davanje Amiodarona, te "da li je preoperativna primjena Amiodarona najmanje 1 dan prije operacije superiornija u odnosu na postoperativno davanje (najmanje 1 dan poslije operacije) u redukciji POAF nakon operacija na srcu. Ova recentna revizija "vremena i puta administracije amiodarona" sugerira da su i oralni režim sam (oral-only) kao i režimi liječenja koji uključuju oralnu i intravensku administraciju Amiodarona zajedno, kako preoperativno tako i postoperativno, podjednako efikasni u profilaksi POAF nakon izolirane CABG. Međutim, u studijama koje su uključivale operaciju srčanih zalistaka prema pacijentima koji se podvrgavaju izoliranoj CABG, primjena Amiodarona je efikasna u prevenciji POAF samo ako je dat preoperativno i oralnim putem. [94]. Usprkos početnim pozitivnim izvještajima iz meta-analiza, preoperativno liječenje statinima nije značajno spriječilo pojavu POAF [95]. Također, i za neke druge lijekove: magenzijum [96], polinezasičene masne kiseline, colchicin [97], kortikosteroide [98], kako je navedeno u poslednjim ESC smjernicama iz 2016.godine, još uvijek nema čvrstih dokaza za djelotvoran efekat na POAF [90].

Naša studija u RCT istraživačkom dizajnu uz dvostruko prikrivanje (double blind trial) testira primjenu farmakološke profilakse postoperativne atrijalne fibrilacije nakon elektivne hirurške revaskularizacije miokarda kod 240 bolesnika slučajno razvrstanih u tri terapijske grupe po 80 bolesnika (BB, BB+Amiodaron i BB+Statin), a koji su imali umjeren rizik za razvoj primarnog događaja (POAF).

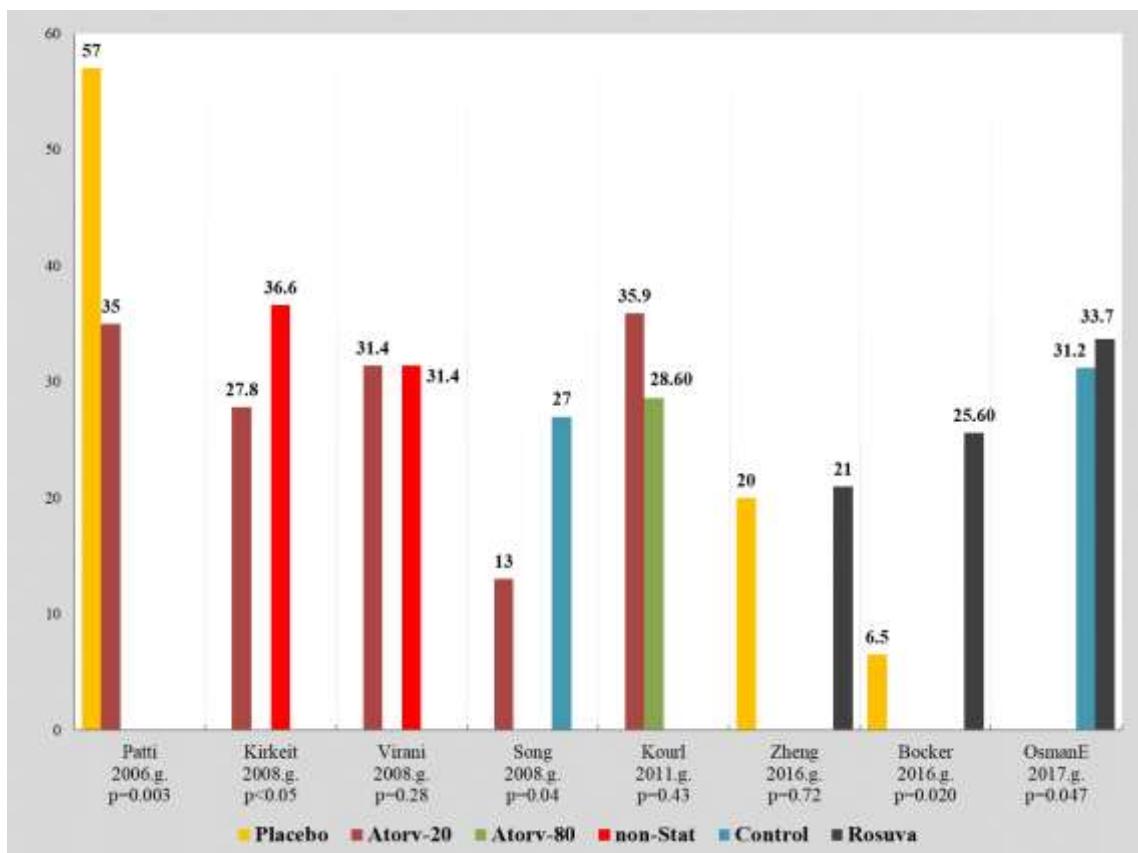
Prema važećim preporukama ESC i drugih stručnih tijela (Guidelines 2012, 2014, 2016), profilaktička primjena BB preporučuje se za bolesnike koji se usmjeravaju na kardijalnu hrirurgiju sa umjerenim rizikom [99] [100] [90]. Preoperativna stratifikacija rizika od postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) može biti jednostavno učinjena uz primjenu jednostavnog i praktičnog "nomograma" predikcije kojeg su publikovali Mathew i saradnici [40]. Na zbirnim tabelama u appendixu ovog rada date su sve relevantne, recentne studije koje su se bavile problemom profilakse POAF sa Betablokatorima, Amiodaronom i Statinima.



Slika 6-1. Sumarne karakteristike studija sa Betablokatorima.



Slika 6-2. Sumarne karakteristike studija sa Amiodaronom.



Slika 6-3. Sumarne karakteristike studija sa Statinima.

Iako su trenutne mogućnosti liječenja atrijalne fibrilacije poboljšane: unaprijeđeni vodiči liječenja, bolji tretman kontrole ritma, kontrole frekvencije, efikasnija individualno prilagođena antikoagulantna terapija, poboljšano liječenje pratećih srčanih oboljenja, ipak morbiditet i mortalitet povezani sa postoperativnom atrijalnom fibrilacijom (POAF) i dalje su neprihvatljivo visoki [14] [15] [32].

Raportirana incidenca POAF značajno varira zato što postoje drugačije definicije u kvalifikaciji poremećaja srčanog ritma, razlike u metodama njene detekcije i zbog značajnih razlika u trajanju postoperativnog praćenja.

Definicija postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) koja je korištena u ovoj tezi preuzeta je iz ESC smjernica iz 2006 godine. Istu definiciju koristio je Acikel u svom radu u kome je poredio efikasnost metoprolola prema karvedilolu u prevenciji POAF nakon CABG, dok je više studija koristilo drugačiju definiciju. U radu Imrena i sar. iz 2007.g. kao krajnja tačka uzeta je AF koja traje $\geq 15\text{min}$. verifikovano kontinuiranim monitoringom 24h/7 dana EKG-telemetrijom [101]. U radovima Maraša i sar. te Allen J. Solomona i sar. iz 2001.godine za definiciju događaja od interesa uzeta je $\text{AF} \geq 60\text{min}$. trajanja ili hemodinamska nestabilnost bolesnika [102] [103]. Nekoliko autora koristilo je defniciju događaja u trajanju $\text{AF} \geq 10\text{min}$. [104] [105] [106]. To je važno znati jer je detekcija POAF i njena učestalost samim time varijabilna.

Na primjer, kada se za dijagnozu koristilo "pojedinačno snimanje EKG-a" u identifikaciji disritmije incidenca je prijavljena 11%, kada je korišten "kontinuirani EKG monitoring" samo nekoliko dana incidenca je bila između 17.2-28.4%, a kada je korišten "Holter monitoring" tokom cijele hospitalizacije incidenca je bila 42-44%. Pod postoperativnom atrijalnom fibrilacijom (POAF) podrazumijeva se ona AF koja se javi u prvih 30 dana nakon intervencije, traje najmanje 15 minuta i zahtijeva liječenje, ili ako pojave AF kraće od 15 minuta dovode do kliničke nestabilnosti i potrebe za liječenjem [107]. S obzirom na različite definicije ove disritmije opažena incidenca je 16-30%, a kada su u definiciju uzete i tranzitorne atrijalne fibrilacije koje traju kraće od 10 sekundi učestalost je zabilježena 50%. POAF je potencijalno veoma opasna postoperativna komplikacija tim prije jer je povezana sa 2 puta većim mortalitetom što je predstavljeno u recentnom sistematskom pregledu i meta-analizi iz 2011.godine [15]. Potpuno je jesno da POAF ima bitnu ulogu u bolničkim resursima sa značajnim godišnjim izdacima koji uključuju troškove farmakološkog liječenje i troškove povećanja dužine hospitalnog boravka.

Naša očekivanja su bila da ćemo, pravovremenom, peroralnom prehospitalnom farmakološkom profilaksom, kod koronarnih srčanih bolesnika umjerenog rizika

usmjerenih na CABG, smanjiti učestalost ovog neželjenog događaja. Rezultati koje smo koncizno predstavili u predhodnom poglavlju su to i pokazali.

Dizajnirali smo i proveli randomizirani duplo slijepi klinički ogled (RCT double blind trial) kao "zlatni standard" [73], odnosno referentni model za procjenu učinka odabrane preventivne intervencije u profilaksi POAF. Studija je u septembru 2013. godine prijavljena u Protocol Registration and Results System (PRS) da bi u decembru 2013. godine bila i odobrena pod ID-codom: NCT00784316. Prvog bolesnika uveli smo u decembru 2014. godine, a period regrutacije trajao je do avgusta 2015. godine kada je operisan i poslednji randomizrani bolesnik.

6.2 Studijska populacija

Našu studijsku populaciju činili su koronarni srčani bolesnici oba spola: muškarci i žene prosječne starosne dobi 62 godine, oboljeli od ishemijske bolesti srca koja je angiografski potvrđena selektivnom bilateralnom angiografijom-koronarografijom, a koji su potom usmjereni za hiruršku revaskularizaciju miokarda. Bolesnici su na operaciju pristizali konsekutivno, što je također, slučajan raspored proistekao iz potrebe za formiranjem liste čekanja za operaciju kreirana u administraciji za prijem svih bolesnika za kardijalnu hirurgiju. Sedam do deset dana prije operacije, bolesnici su telefonom obaviješteni za termin operacije i napomenuti da započnu prehospitalnu profilaksu, a potom su u aktuelnoj hospitalizaciji i podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG). Sve bypass operacije izvedene su u period od decembra 2013 do avgusta 2015.godine u Specijalnoj bolnici "Centar za srce BH" Tuzla.

Kompleksnost ili težinu koronarne bolesti mi smo procijenili Sintax skorom (Syntax score). Vrijednost Sintax skor u našem uzorku prosječno je iznosila 31.74 ± 7.79 bodova. Najniže izmjereni Sintax skor je 12, a najviši 49.5. U jednofaktorskom nacrtu analize varijance nismo utvrdili značajnu razliku u Sintax skoru između randomiziranih grupa, međutim, analizom kategorija ovog parametra u poređenju sa našim indeksnim događajem (POAF) nalazimo da je postoperativne atrijalne fibrilacije bilo najviše (40 ili 60.61%) kod onih bolesnika koji su imali Sintax skor iznad 33 boda. Trosudovna koronarna bolest (engl. triple-vessel coronary heart disease) bila je najzastupljenija, a angiografski smo je dokazali kod 134 ili 55.83% bolesnika koji su usmjereni na komplentnu hiruršku revaskularizaciju miokarda, aortokoronarnim premoštenjem ili bypass operaciju (CABG - coronary artery bypass grafting). Potom je to bila dvosudovna (two-vessel) koronarna bolest dokazana kod 94 bolesnika ili 39.17%, a najmanje je bilo

jednosudovne (one-vessel, LAD) koronarne bolesti svega 12 ili 5.0%. To su bolesnici koji su imali značajnu manifestaciju koronarne bolesti isključivo samo na LAD arteriji, te su zbog angiografskih karakteristika same lezije nakon procjene "heart surgery team" preusmjereni na hiruršku revaskularizaciju miokarda tehnikom minimalne invazivne operacije tzv. MIDCAB-minimally invasive direct coronary artery bypass. Tokom operacije i u daljem postoperativnom toku svaki bolesnik je bio na kontinuiranom EKG monitoringu i vizualnoj telemetriji osoblja na dužnosti, radi postavljanja dijagnoze POAF.

Dijagnoza se postavlja elektrofiziološki, EKG snimak (1 ili više EKG odvoda) s EKG obilježjima atrijalne fibrilacije u trajanju od najmanje 30 sekundi ili za vrijeme trajanja EKG snimanja (ako je <30 sekundi). Postoperativni monitoring je bio sličan u odnosu na druga istraživanja. Neke studije su primarni događaj evidentirale samo nalazom EKG-a, druge su osim EKG koristile kontinuirani monitoring – vizualnu telemetriju ili kontinuirani Holter monitoringa kakva je detekcija primarnog događaja bila u studiji Beauline Y. 2009 godine [108]. S tim u vezi praćenje je bilo različito dugo od nekoliko dana do dana otpusta iz bolnice ili mjesec dana nakon operacije.

Pristup operativnom polju uglavnom je bio konvencionalan, rađena je klasična medijalna sternotomija. Na taj način operisano je 229 (95.42%) bolesnika, dok je samo 11 bolesnika (4.58%) imalo drugi, minimalno invazivni pristup operativnom polju tzv. MIDCAB, LAST operacija samo u slučaju kada je rađeno LIMA-LAD graftiranje.

Pristup operativnom polju za primjenjene operativne tehnike bio je identičan. Rađene se dvije klasične operativne metode: prva "On-pump" ili operacijski zahvati na srcu rađeni uz pomoć uređaja za ekstrakorporalni krvotok, (uređaj "srce-pluća") kojim se funkcija bioloških organa srca i pluća tokom operacije privremeno mijenja ovim uređajem. Druga operativna tehnika je tzv. "Off-pump", za koju se pretpostavlja da se bolesnici nešto brže oporavljaju nakon operacijskog zahvata, izvodila se bez upotrebe pumpe tj. bez uređaja "srce-pluća". To su operacije koje su izvedene na kucajućem srcu kako bi se smanjile komplikacije vezane za upotrebu uređaja za ekstrakorporalni krvotok. Off-pump tehnikom urađeno je ukupno 51 (22.27%) bolesnik, dok je 172 (77.33%) bilo operisano uz pomoć uređaja srce-pluća. Kada je u pitanju prosječno minutno vrijeme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa (eng. cardiopulmonary bypass duration) u našem istraživanju to vrijeme bilo je 82 ± 18.46 minuta. Najkraće CPB vrijeme trajalo je 50 minuta, a najduže 164 minute. Ipak nismo ustanovili značajnu razliku u vremenu kardiopulmonalnog bajpasa u pojedinim randomiziranim grupama ($p=0.168$). Prosječno vrijeme CPB u

odnosu na krajnju tačku praćenja (POAF) također se nije razlikovala, $p=0.645$). To je u skladu i sa drugim izvještajima koji su taj parametar analizirali. Sve operacije koje su bile uz primjenju kardiopulmonanog bajpasa (On-pump) miokardna prezervacija bila je uniformna za sve i rađena je uz primjenu antegradne hladne krvne kardioplegije. Naglo hlađenje srca postizalo se i dodatnom primjenom hladne fiziološke otopine i leda u perikardijalnoj šupljini što omogućuje sigurno ishemijsko razdoblje od oko 4 sata ili 240 minuta. U našem istraživanju prosječan volumen krvne kardioplegije (eng. blood cardioplegia volume) svih bolesnika uključenih u studiju bila je 1230 mililitra. Minimalan volumen je 550 mililitara, a maksimalan 1800 mililitara. Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe ustanovali smo da najveći mean-rank 5814.00 ima grupa tretirana BB ali to nema statističku značajnost u odnosu na druge dvije grupe. Volumen kardioplegije i miokardna prezervacija u drugim studijama koje smo analizirali također je bila unifromna i nije se pokazala kao značajan prediktor.

Prosječno minutno vrijeme poprečnog klemovanja aorte (eng. aortic cross-clamp time) bilo je 54 ± 8.25 minuta. Najkraće vrijeme klemovanja trajalo je 45 minuta, a najduže 87 minuta. Iako je AoX vrijeme iskazano u minutama najkraće bilo u grupi tretiranoj BB+A u odnosu na druge dvije, ta razlika nema statističku značajnost ($p=0.154$). Kad je ovaj parametar u pitanju nismo zapazili značajnu razliku između bolesnika koji su razvili primarni događaj ($p=0.540$). Iako je preferirana on-pump operativna metoda bilo kao inicijalna strategija ili nužna promjena odabrane off-pump strategije u slučaju specifične situacije, našom analizom nismo utvrdili značajnu povezanost tipa operacije sa POAF ($p=0.854$), a postupkom provedene randomizacije sve tretirane grupe su bile podjednako raspoređene za pomenute operativne tehnike.

Naša hipoteza se odnosila samo na profilaktičko farmakološko smanjenje učestalosti PAOF, a temeljni cilj ovog istraživanja bilo je određivanje incidencije POAF. Rezultati naše studije potkrepljuju ranije definisanu hipotezu i ciljeve, te smo pokazali da je farmakološka profilaksa POAF sa primjenom kombinirane terapije BB+Amiodaron najbolje redukovala učestalost POAF u odnosu na komparator. Možemo reći da je u kontrolnoj grupi (tretirani dosadašnjim standardom, samo BB) 25 bolesnika ili 31.25% imalo novonastali neželjeni događaj (POAF), dok je u drugoj tretiranoj grupi (kombinacija BB+Amiodaron) neželjeni događaj razvilo 14 ili 17.5% bolesnika. Omjer rizika (RR) je 0.56 i manji je od "1.0" što sugerire na protektivni učinak odnosno smanjenje rizika u grupi BB+Amiodaron. To ujedno znači da bolesnici tretirani kombinacijom BB+Amiodaron imaju 0.56 puta manji rizik od POAF u poređenju sa

bolesnicima koji su tretirani samo BB. Također, možemo reći da je u grupi BB+Amiodaron vjerovatnoća za POAF bila manja za 56% nego u kontrolnoj grupi tretirana samo BB. Relativni rizik redukcije (RRR) je -0.2475 ili 24.75%. Apsolutni rizik redukcije (ARR) je 13.75% (95% CI:0.62%-26.88%), ≈14%, dakle približno 14% manje POAF bilo je u grupi kombinovanog tretmana (BB+Amiodaron) u odnosu na kontrolnu grupu (tretirana samo BB). Number Needed to Treat (NNT) je 7.27 bolesnika. To ujedno znači da je jedan od 7 bolesnika imao koristi od profilakse.

U grupi C koja je tretirana kombinacijom BB+Statin negativan događaj razvilo je 27 bolesnika ili 33.75% u odnosu na grupu tretiranu samo BB (25 ili 31.25%). Apsolutni rizik je bio zanemarivo veći u grupi BB+Statin u iznosu od 2.5% (CI:-12.01% do 17.01%), imajući u vidu da interval pouzdanosti zahvata "0" to ujedno znači da absolutno povećanje rizika nije statistički značajno. Tome u prilog ide i kalkulirani Number Needed to Harm (NNH) koji je visok i iznosi 40. To znači da je jednom od 40 bolesnika na ovom tretmanu ishod bio zanemarivo lošiji u odnosu na kontrolu.

Stopa incidence (engl. incidence rate) koja za razliku od gornje proporcije u brojiocu (numeratoru) ima broj novih slučajeva tokom vremena praćenja u imeniocu (denominatoru) ima vrijeme u riziku za sve osobe u vremenu praćenja. Negativan događaj POAF razvilo je ukupno 66 bolesnika. Analizirano vrijeme u riziku svih 66 bolesnika koji su razvili neželjeni događaj je 3123 sata, medijan vremena do nastupanja negativnog događaja (survival time) je 45.25 h. (IQ raspon je 19.50 h. do 66.22 h.), a novonastala POAF zabilježena je u 21.13% sa rasponom 16.6 – 26.9%. Kvantificiran broj novih slučajeva POAF najmanji je u grupi tretiranoj BB+Amiodaron i iznosi 14 bolesnika, a u grupi BB imali smo 25 novih slučajeva, a iz grupe BB+Statin ukupno 27 novih slučajeva. Najkraće ukupno vrijeme u riziku zabilježeno je u grupi BB+Amiodaron i iznosi 1019 sati, medijan vremena do razvoja događaja u ovoj grupi veći je nego u grupi koja je tretirana samo BB i iznosi 76.61 h. Minimalno zabilježeno vrijeme za razvoj događaja u ovoj grupi je 18.34h., maksimalno 125.65 h., a prosjek (mean) je 72.78 h. Najduže ukupno vrijeme u riziku bilo je u kontrolnoj grupi tretiranoj samo BB i iznosi 1060 h. Medijan vremena do nastupanja događaja iznosi 32.25 h. (42.40 h. do 96.44 h.). Centralna vrijednost izražena kao Mean za ovu grupu iznosi 42.40 h., a minimalno zabilježeno vrijeme je 9.21h.. Ukupno vrijeme u riziku za grupu tretiranu BB+Statin je 1043 h. također je duže je od grupe BB+Amiodaron. Medijan vremena do pojave veći je nego u grupi sa BB i iznosi 45.25 h., a minimalno zabilježeno vrijeme za razvoj događaja u ovoj grupi je 8.15h., upravo iz ove grupe je prvi pacijent koji je razvio događaj od interesa. To

su vrijedni podaci budući da je ranija pojava POAF klinički potencijalno opasnija jer je bolesnik u tom kratkom postoperativnom periodu klinički najvulnerabilniji za brojne prijeteće komplikacije pa tako i one koje su povezane sa POAF.

Podanalizom funkcije hazarda na kraju vremena praćenja za grupu tretiranu samo betablokatorom (BB) Nelson-Aalen procjenitelj je iznosio HR 3.82 (95% CI:1.99–7.315). Ustanovili smo da je u prva 24h. od 25 bolesnika u riziku iz grupe sa betablokatorom 10 bolesnika već imalo neželjeni događaj. U grupi BB+Amiodaron samo 1 bolesnik imao je postoperativnu atrijalnu fibrilaciju unutar 24 sata, a 3 bolesnika unutar 48 sati. Nelson-Aalen kumulativni hazard na kraju vremena praćenja u ovoj grupi HR 3.25 (95% CI:1.52-6.93). U grupi BB+Statin Nelson-Aalen kumulativni hazard na kraju vremena praćenja je 3.89 (95% CI:2.053-7.369). Iz ove grupe unutar 24h. imalo je događaj od interesa 8 bolesnika od 27 u riziku. Ovom podanalizom ustanovili smo da funkcija kumulativnog hazarda ima najmanji potencijal promjene i najpovoljnija je za grupu koja je tretirana kombinacijom BB+Amiodaron (HR 3.82, HR 3.25, HR 3.89). Poređenjem incidence u tretiranim grupama ustanovili smo granično značajnu razliku u incidenci (pearson-time rate for POAF) između druge i treće grupe BB+Amiodaron i BB+Statin, a ta razlika je ostala značajna i kad smo uporedili incidencu između grupe tretirane BB+Amiodaron i druge dvije grupe zajedno.

U nastavku je podanaliza naše studije koja se odnosila na analizu vremena do nastupanja događaja. Analizom vremena do nastupanja događaja (*survival analysis*) jasno je pokazano da su u nultom satu svi ispitanici očekivano bili u sinusnom ritmu. Najraniji zabilježen događaj od interesa (POAF) desio se već nakon 8 h. i 15 min. iz grupe BB+Statin, slijedeći je bio nakon 9.21h. iz grupe BB, a najduže vrijeme do događaja je 125.7h. imao je bolesnik iz grupe kombinovane terapije BB+Amiodaron. U prva 24h. u sinusnom ritmu je bilo $\approx 70\%$ bolesnika u riziku (95% CI:57.07–79.27), a taj udio se vremenom smanjivao uslijed lagano opadajuće funkcije vremena do nastupanja događaja, te je nakon 48 h. u sinusnom ritmu bilo 45.45% (95% CI:33.21-56.90) bolesnika. Na osnovu ovih podataka zaključili smo da druga grupa tretirana BB+Amiodaron ima najbolju prognozu vremena do nastupanja događaja jer je prosječna stopa rizika u toj grupi manja u poređenju sa ostalim grupama, a prosječno vrijeme do razvoja negativnog događaja (POAF) je duže od prosječnog vremena prve i treće grupe (42.40h., 72.78h., 38.66h.). Značajnosti razlike u krivuljama funkcije vremena do nastupanja događaja ustanovili smo Peto-Peto-Prentice i Log-rank testom, te smo zaključili da se krivulje značajno razlikuju i na početku i na kraju funkcije budući da su nam oba odabrana testa

bila statistički značajna na odabranom nivou alfa greške. Divergencija krivulje BB+Amiodaron uočili smo već u prvih 24 sata. Peto-Peto-Prentice test jednakosti dao nam je Chi2(2) 10.38, probability p=0.0056, što je slično dobijenom statistiku Log-rank testom, Chi2(2) je 10.96, probability p=0.0042.

Prosječna dužina hospitalizacije bila je 9 dana (minimalno 3, a maksimalno 18 dana), a prosječna dužina boravka u jedinici intenzivne njage (IUC) je 2 dana (minimalno 1, a maksimalno 11 dana). Prosječni dani (medijan, min-max) u IUC za bolesnike u sinusnom ritmu je bio 1 dan (1-14), dok su bolesnici sa POAF u prosjeku bili 2 dana (1-11). Prosječno trajanje hospitalizacije za bolesnike u sinusnom ritmu bilo je 9 dana (4-16), a za bolesnike sa POAF 10 dana (3-19) što se u oba slučaja pokazalo i statistički značajnom razlikom, p=0.0001.

Odgovor na pitanje: "Koji beta-blokator treba koristiti za prevenciju postoperativne fibrilacije atrija u kardijalnoj hirurgiji" dala je nedavno objavljena meata-analiza iz novembra 2015 godine. Mohamed Z. i sar. su uradili analizu i pokazali da su Betaksolol (OR 0.36; 95% CI 0.25-0.52), Karvedilol (OR 0.36; 95% CI 0.23-0.58) i Sotalol (OR 0.38; 95% CI 0.30-0.50) bili učinkovitiji od Propranolola (OR 0.51; 95% CI 0.27 - 0.95), Metoprolola (OR 0.72; 95% CI 0.58-0.90) i Atenolola (OR 0.81; 95% CI 0.42-1.56) u smanjenju incidencije POAF u usporedbi s placebom. Meta-anliza je obuhvatila 16 studija, ukupno 5199 bolesnika bilo je randomizirano na jedan od 7 režima ovih betablokatora u odnosu na placebo. Medijan dnevne doze date su kako slijedi: 50 mg atenolola, betaksolol 20 mg, 25 mg karvedilola, metoprolola 125 mg, propranolol 60 mg i 170 mg sotalola. Među betablokatorima, karvedilol pokazuje najbolji profil sigurnosti povezan s najnižim rizikom nuspojava (OR 1.14; 95% CI 0.36-3.61). Mechanizmi na kojima se temelji bolji profil Karvedilola u prevenciji POAF još uvijek su nepoznati. Ali sada je sve veći broj dokaza da su oksidativni stres, upala i povećana simpatička aktivacija uključeni u patogenezu POAF. Karvedilol je betablokator s antioksidativnim i protuupalnim svojstvima [109].

Betablokator Metoprolol je direktno kompariran sa Amiodaronom u studiji koju čine 316 hemodinamski stabilnih bolesnika koji su podvrgnuti CABG ili valvularnoj hirurgiji [110]. Učestalost nastanka POAF je bila podjednaka (23.9 and 24.8 percent). Tokmakoglu i saradnici 2002.godine ispitivali su profilaksu POAF poslije CABG i evaluirali mono terapijsku efikasnost Amiodarona prema kombinaciji Digoxin + Metoprolol. Bolesnici prve grupe primali su Metoprolol preoperativno, peroralno u dozi

100 mg/24h. plus 2 x 0.5 mg. i.v. Digoxina na dan operacije, a prvog postoperativnog dana 0.25 mg. Digoxina i.v. uz 100 mg. Metoprolola u kombinaciji prvog postoperativnog dana sve do otpusta. Bolesnici druge grupe primili su ukupno 1200 mg. i.v./24h. Amiodarona, 300 mg. bolus doza kroz 1h. prije operacije. Slijedećeg dana bolesnici su primili 450 mg. /24 h. Amiodaron i.v. a potom 600 mg./u tri doze peroralno do otpusta. Treća grupa je bila kontrolna bez profilakse. POAF se javila u 16.8%, 8.3% i 33.6%. Autori zaključuju da je uočena značajna razlika u pojavi POAF u obje tretirane grupe prema kontrolnoj grupi koja je bila bez profilakse [111].

Pilot studija (SPPAF) autora Johann Auer i sar. iz 2003. godine, dizajnirana da preispita efekte pojedinih aktivnih oralnih režima farmakoterapije u odnosu na placebo za prevenciju POAF i da istraži postoje li razlike u korist pojedinih preventivnih strategija. Ispitivanu populaciju SPPAF studije činila su 253 "visokorizična" bolesnika koji su usmjereni za kardijalnu hirurgiju: bajpas operaciju (CABG), valvularnu hirurgiju (VS) ili kombinovanu operaciju bajpas plus valvularna hirurgija koja uključuje aortnu, mitralnu ili trikuspidalnu valvularnu hirurgiju. Primarni događaj je bio razvoj POAF elektrokardiogramom (EKG) dokumentirana AF >5 minuta trajanja, ili bilo koje vrijeme trajanja POAF koje je zahtjevalo intervenciju zbog angine ili hemodinamske nestabilnosti. Sekundarni događaji od njihovog interesa su: cerebro vaskularni incident potvrđen CT-om; TIA, i drugo: VT, bradikarija, hipotenzija. Za vrijeme praćenja (follow-up) navedeno je kontinuirano vrijeme tokom cijelog boravka u bolnici. Za način detekcije koristili su kontinuirani EKG monitoring 4-5 dana tokom boravka u jedinici intenzivne terapije (IUC). Potom su radili dodatni EKG snimak svaki dan plus EKG po potrebi kod pojeve simptoma i sumnje na artimiju. Bolesnicima je nasumično dodijeljen 1 od 4 tretmana: 1. metoprolol (50 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa oralnim Amiodaronom u dnevnoj dozi od 1200 mg za 2 dana (podijeljen u 3 pojedinačne doze), nakon toga, doza Amiodarona se smanjila na 800 mg još 2 dana, te 400 mg dnevno tokom narednih 5 dana; 2. Metoprolol (50 mg dva puta dnevno); 3. Sotalol 240 mg podijeljen u 3 dnevne doze; 4. Placebo kapsule primijenjene na identičan način.

Incidenca POAF u ovoj pilot studiji Johann Auer i sar. je 30.2% u grupi koja je tretirana Amiodaronom plus Metoprolol što je značajno manje u odnosu na placebo grupu (53.8%) ($p=0.008$). Incidenca POAF u grupi tretirana samo Metoprololom je 40.3% što nije značajno u odnosu na opaženu incidencu u Placebo grupi 53.8% ($p=0.16$). Incidenca POAF u grupi tretirana samo Sotalolom je 31.7% također je bila značajna u odnosu na

placebo (53.8%, p<0.013). Visok procenat učestalosti POAF u placebo grupi autori objašnjavaju visokim udjelom bolesnika usmjerenih na valvularnu hirurgiju 44.7%, dok je komparativnim studijama taj udio bio 13-22%. Naime, valvularna hirurgija je udružena sa dvostrukim povećanjem rizika za POAF, tako da je samim tim odabrana populacija u ovoj studiji bila visoko rizična za nastanak POAF. Također, udio bolesnika koji su dobivali dugotrajnu BB prije operacije bio je relativno nizak 38.3%, dok je u sličnim studijama taj udio znatno veći 60-80%. I ovo zapažanje autori dijelom povezuju sa visokim udjelom pacijenta za valvularnu hirurgiju koji često ne zahtijevaju terapiju BB. Sve navedeno (više valvula, manje BB), uz razlike u stragijama doziranja lijekova moglo je uticati na ovako zapažen primarni ishod. Osim toga, autori skreću pažnju da metoprolol, propranolol i bisoprolol možda nemaju istu efikasnost u redukciji POAF. Acikel je našao da je Carvedilol efikasniji od Metoprolola u ovim okolnostima. Apsolutna neprilagođena redukcija nastanka POAF je 23.6% u grupi 1, a 22.1% u grupi 3, statistički je značajno u poređenju sa placebom (grupa 4). Nedostatak kontinuiranog holter monitoringa, nedovoljna statistička moć da bi se uradila validna komparacija između pojedinih terapijskih grupa te karakteristike populacije pacijenata čini da se rezultati ove studije ne mogu direktno ekstrapolirati na skupine pacijenata drugih karakteristika. U svom zaključku SPPAF studije autori navode da oralna profilaksa POAF Sotalolom ili kombinacijom Amiodaron plus Metoprolol može smanjiti stopu AF u populaciji bolesnika s visokim rizikom za POAF. Liječenje samo Metoprololom rezultiralo je trendom smanjenja rizika za POAF. Pacijenti koji su primali kombiniranu terapiju (Amiodaron plus Metoprolol) i oni koji su primali samo Sotalol imali su značajno manju učestalost POAF (30.2% i 31.7%, apsolutna razlika, 23.6% i 22.1%, omjer vjerojatnosti OR, 0.37 (95% CI:0.18-0.77, p<0.01 u usporedbi s placebom) i 0.40 (0.19-0.82, p=0.01) u usporedbi s placebom (53.8%). Liječenje samo Metoprololom povezan je sa 13.5% apsolutnog smanjenja POAF što je samo trend smanjenja primarnog događaja (p=0.16; OR 0.58 (0.29 do 1.17). Studija je potvrdila ranije smjernice da visoko rizičnim bolesnicima davanje samo BB nije dovoljno, nego da je potrebna kombinacija lijekova [112].

Apsorpcija metoprolola ili beta-blokatora, općenito, nakon hirurškog zahvata na srcu nije dovoljno ispitivana, Jari Halonen i sar. su istraživali način primjene betablokatora u prevenciji POAF. S obzirom da reducirani visceralni protok krvi i smanjenje gastrointestinalne pokretljivosti, kao i korištenje opioida mogu smanjiti apsorpciju metoprolola nakon operacije, autori su prepostavili da intravenozna primjena

metoprolola osigurava stabilniju koncentraciju lijeka u serumu nego oralna administracija. Zbog presistemske eliminacije samo 50% oralne terapijske doze doći će do sistemske cirkulacije. Primjenjena doza metoprolola za obje grupe je bila ista. U RCT double-blind istraživačkom dizajnu studijsku populaciju činilo je 240 konsekutivnih bolesnika koji su bili usmjereni i podvrgnuti izoliranoj bajpas operaciji (CABG), valularnoj hirurgiji (zamjena aortnog zaliska - AVR) ili kombiniranoj operaciji CABG+AVR. Bolesnici su randomizirani za primanje 48-satnu infuzije Metoprolola (IV grupa) ili na režim peroralne terapije (PO grupa) ekvivalentne doze metoprolola, sa pokretanjem terapije u jutro prvog postoperativnog dana. U intravenskoj grupi metoprolol je dat prema srčanoj frekvenciji na način: kada je srčana frekvencija bila 60 do 70 otkucaja u minuti, doza metoprolola je 1 mg/h.; kada je srčana frekvencija bila 70 do 80 otkucaja u minuti, doza metoprolola je bila 2 mg/h.; a kada je srčana frekvencija bila > 80 otkucaja u minuti, doza je bila 3 mg/h. Ako je srčana frekvencija <60 otkucaja u minuti ili sistolički krvni pritisak smanjen na <100 mmHg tokom liječenja, intravenska primjena Metoprolola je prekinuta 1 sat, a zatim je nastavljena prema srčanoj frekvenciji, kao što je opisano. Bolesnicima iz grupe oralne administracije Metoprolol je peroralno dat također prema brzini otkucaja srca kako slijedi: srčana frekvencija 60 do 70 otkucaja u minuti, doza metoprolol je 25 mg 3 puta na dan; kada je srčana frekvencija bila 70 do 80 otkucaja u minuti, dozu je 50 mg 2 puta dnevno; a kada je srčana frekvencija bila > 80 otkucaja u minuti, doza Metoprolola je bila 50 mg tri puta na dan. Postoperativno razdoblje praćenja bilo je 48 sati za obje grupe. Svi bolesnici su bili povezani na monitor za kontinuirano praćenje EKG za cijelo razdoblje praćenja. Krajnja tačka istraživanja bila je pojava POAF ili završetak 48-sati terapijskog protokola. Nakon prve epizode AF, studijski protokol je zaustavljen. Intravenski metoprolol je prekinut kroz 1 sat administracije u 18 od 119 bolesnika (15.1%). Razlozi za to bili su smanjenje sistoličkog krvnog tlaka <100 mmHg u 11.8% bolesnika, a smanjenje broja otkucaja srca <60 otkucaja u minuti 3.4% bolesnika. Učestalost postoperativne POAF bila je značajno niža u intravenskim grupi (16.8%) nego u peroralnoj (28.1%), $p=0.036$. Osim toga, prosječno vrijeme od početka terapije (nulti sat) do prve epizode atrijalne fibrilacije, parametar primarnog događaja kojeg smo i mi pratili, bilo je duže u intravenskoj grupi nego u grupi peroralne terapije ($30.1 \text{ sati} \pm 10.1$ sata u odnosu na $26.5 \text{ sati} \pm 11.8$ sata, $p=0.08$, ali to nije bilo statistički značajno). Na kraju autori donose ključnu poruku iz rezultata studije, navode da je intravenozno davanje metoprolola značajno efikasnije od oralne primjene metoprolola u prevenciji POAF nakon hirurškog zahvata na srcu. Nije bilo razlike između ispitivanih grupa u vezi s bilo

kojim poznatim preoperativnim ili perioperativnim faktorima rizika za POAF, što ujedno znači da su studijske grupe bili dobre za poređenje [113].

Za profilaksu POAF Imren i saradnici dizajnirali su double blind, placeboom kontrolisanu RCT studiju na uzorku od 78 bolesnika s terapijskim režimom administracije betablokatora prije i u toku same operacije kod pacijenata koji se podvrgavaju CABG ali samo Off-pump operativnom tehnikom. Bolesnici koji su rađeni On-pump bili su isključeni. Iz osnovnog skupa 7 bolesnika je bilo isključeno zbog promjene strategije u On-pump operativnu tehniku zbog nepovoljne anatomije koronarnih arteija i kalcifikata krvnih sudova. Četrdeset jedan bolesnik primio je 50 mg Metoprolol sukcinata (Beloc ZOK, Astra Zeneca, London, UK) dnevno, koji je pokrenut minimalno 4 dana prije operacije. Preoperativno započeta terapija BB se nastavljala do dana operacije. Obje grupe su intraoperativno dobile Esmolol individualno titriran prema srčanoj frekvenciji uz podešavanje doze do postizanja ciljne frekvencije 50 otkucaja u minuti). Početna doza esmolola 50 mcg/kg/min, a maksimalna doza bila je 300 mcg/kg/min., a nakon spajanja anastomoze, esmolol se isključivao. Za 37 bolesnika iz placebo grupe koji su preoperativno bili bez terapije BB, nakon operacije im je također uključen isti betablokator. U obje grupe, Metoprolol sukcinata je dakle pokrenut jedan dan nakon operacije s istom dozom. Analizirana je učestalost AF pojave u šest postoperativnih dana. Iz rezultata 16 bolesnika je razvilo POAF s ukupnom učestalošću od 22.5%. Za većinu poznatih faktora rizika autori nisu našli razliku između grupa. Operativni podaci se nisu razlikovali s obzirom na broj ugrađenih graftova, tranjanje operacije također je bilo slično, u prosjeku 3h. za obje grupe. Postoperativna potreba za inotropima, trajanje arteficijalne ventilacije, dani u jedinici intenzivne njegе kao i ukupni dani ležanja se nisu razlikovali. Fibrilacija atrija uglavnom se javljala u drugog i trećeg postoperativnog dana u obje skupine. Studija Imrena i sar. bila je prva randomizirana studija prevencije OFF-pump POAF sa davanjem jednog BB u niskoj dozi. Na žalost, mali broj pacijenata ograničio je pouzdane rezultate. Ukupna incidencija POAF (22.5%) slična je rezultatima drugih studija, ali autori su uočili značajnu razliku u pojavi POAF između grupe koja je dobivala BB preoperativno i grupe bez BB preoperativno (11.7-32.4%, p=0.049). U studiji su bili uključeni pacijenti samo sa dobrom sistolnom funkcijom u obje grupe, jer se smatralo da bi pacijenti sa lošom sistolnom funkcijom (niska EF) ne bi mogli dobro tolerirati BB, što bi dovelo do prilagođavanja doze BB i moguće heterogenosti studije. Dužina boravka u bolnici bila je kraća za pacijente sa preoperativnim davanjem BB, ali razlika statistički nije bila značajna. U meta analizi Muhammad Fahad Khan ova studija

navedena kao jedna od samo dvije koje su ispitivale učinak preoperativnog davanja BB u smanjenju POAF. [101]. Učestalost POAF u navedenoj studiji slična je našoj (23.08%), zanemarivo je manja u odnosu na primarni događaj u našoj seriji bolesnika koji su operisani Off-pump tehnikom. Bez tzv. kardiopulmonalnog bajpasa Off-pump tehnikom u našoj seriji operisan je 51 (22.27%) bolesnik, dok je ostalih 172 (77.33%) bilo operisano uz pomoć uređaja srce-pluća. Mi nismo našli značaju razliku u primarnom događaju kada je u pitanju operativna tehnika (Pearson chi²(1)=0.034, p=0.854).

S obzirom da karvedilol pokazuje jedinstvena anti-upalna i antioksidativna svojstva, Haghjoo i sar. su 2007 godine pokrenuli RCT, double blind studiju kako bi uporedili peroralno dat karvedilol prema peroralnom metoprololu u individualno prilagođenim dozama u profilaksi POAF nakon On-pump CABG hirurgije. Studijsku populaciju činilo je 120 bolesnika koji su usmjereni za On-pumpe CABG, randomizirani za primanje peroralnog karvedilola (n=60) ili peroralnog metoprolola (n=60). Terapija je pokrenuta preoperativno, 10 dana prije planirane operacije sa nižom peroralnom dozom od 6.25 mg karvedilola dva puta dnevno u grupi I, i oralne doze od 25 mg metoprolola dva puta dnevno u grupi II. Ta se doza potom individualno povećavala do maksimalno podnošljive doze. Ranija konkomitantna standardna terapija koja je se odnosila na lijekove za sniženje lipida, ACE-inhibitori ili blokatori AT-receptora nisu ograničeni studijskim protokolom. Svi bolesnici su podvrgnuti CABG standardnom hirurškom tehnikom. Krajnja tačka istraživanja bila je pojava POAF tokom prvih 5 dana nakon operacije. Definicija primarnog događaja je AF>5 min. zabilježena na EKG-u, odsustvno P vala sa irregularnim komornom ritmom. Autori su izvjestili da se POAF dogodila se u 29 od 120 bolesnika 24.0% što je incidenca primarnog događaja. Incidencija POAF bila je 15.0% u karvedilol grupi i 33% u metoprolol, što je respektabilna razlika u korist karvedilola (p=0.022). Karvedilol skupina je tretirana sa srednjom dnevnom dozom od 46±9 mg i metoprolol grupi sa srednjom dnevnom dozom od 93±11 mg. Nije bilo razlike između ispitivanih grupa u vezi s bilo kojom poznatom preoperativno, perioperativnom ili postoperativnom karakteristikom (sve vrijednosti su p > 0.05). Nije bilo značajnih nuspojava niti u jednoj grupi. Studija Haghjoo i sar. sugerira da je oralni karvedilol efikasniji od peroralno primjenjenog metoprolola u prevenciji POAF nakon on-pumpe CABG operacije. Međutim rezultati ove studije treba tumačiti u svjetlu i određenih ograničenja. Glavno ograničenje je da su ovo iskustva samo jednog centra sa relativno malim brojem pacijenata koji su bili uključeni. S druge strane, njihova pretpostavka da

su protuupalna svojstva karvedilola važan faktor u povećanju efikasnosti, nije potvrđena mjerjenjem markere upale, CRP po protokolu studije nisu mjerili [44].

Antiaritmski potencijal karvedilola dokumentovan je i u Carvedilol Post-Infarct Survival Control in the Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) te u Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) studiji. U izvještajima autora CAPRICORN studije, karvedilol je u usporedbi s placebom, smanjio razvoj atrijskog fluttera/atrijalne fibrilacije za 59% (HR 0.41, 95% CI:0.25-0.68, $p<0.0003$). Isto tako u studiji COPERNICUS, atrijalna fibrilacija (AF) je značajno češće prijavljena kao neželjeni događaj u placebo grupi nego u karvedilol grupi [114][115].

Acikel i sar. 2008 godine preisptali su terapijski režim sa karvedilolom i ponovo pokazali da je karvedilol superioran metoprololu u smanjenju razvoja POAF. Karvedilol, kao selektivni blokator beta i alfa-1 adrenergičkih receptora, ima nešto drugačiji farmakološki profil od drugih beta-blokatora te može biti učinkovit za prevenciju atrijalne fibrilacije u različitim kliničkim uslovima. Studijsku populaciju o ovoj studiji činilo je 110 bolesnika (31 žena i 79 muškaraca, prosječne životne dobi od 60 ± 10 godina, raspon, 39-82 godina) koji su bili podvrgnuti izoliranoj bajpas (CABG) operaciji. Bilo je 38.2% bolesnika sa dijabetesom, 81.8% sa dislipidemijom, a 29.1% ih je imalo raniji infarkt miokarda. Nisu bili uključeni bolesnici ako su već ranije bili na beta blokatoru ili nekim od lijekovima za liječenje disritmije, ako su imali predhodni atak AF, isključili su i bolesnike s teškom disfunkcijom lijeve komore ($EFLV \leq 35$), hirurgija srčanih zalistaka također nije dolazila u obzir, periferna vaskularna bolest, hronična opstruktivna plućna bolest, subklinički oblik hipertireoze kao i upalne bolesti koje su zahtijevale terapiju kortikosteroidima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Pacijenti su nasumično raspodjeljeni za primanje metoprolola ili karvedilola, svi bolesnici primili su lijekove 3 dana prije operacijskog zahvata i nastavljena je 3 dana nakon operacije. Startna doza Metoprolola je 50 mg dva puta dnevno, a Karvedilola je 12.5 mg dvaput dnevno. Posljednja preoperativna doza za sve bolesnike bila je jutarnja doza na sam dan operacije. Doze su titrirane prema hemodinamskim parametrima. Svi bolesnici su kontinuirano praćeni tokom 3 dana nakon operacije. Primarni cilj ove studije bio je novi-napad POAF tokom prva 3 postoperativna dana. Osnovne karakteristike i operativni podaci za obje grupe bolesnika nisu se razlikovale. Tokom praćenja, 20 bolesnika 36% u metoprolol grupi i 9 bolesnika 16% u karvedilol grupi razvili su POAF što je ocjenjeno statistički značajnom razlikom ($p=0.029$). Rezultati i ove studije pokazuju da je karvedilol superioran metoprololu u smanjenju razvoja rane POAF.

Ghassa 2009 godine dizajnirali su za nas važnu studiju u kojoj su poredili Bisoprolol prema Amiodaronu. U ovoj randomiziranoj studiji bez prikrivanja (don't blinded), na uzorku od 200 bolesnika predviđenih za planiranu samo On-pump CABG bajpas hirurgiju, postupak randomizacije je odgođen za postoperativni period kako bi se postigla maksimalna uključenost ispitanika u studiju i nametnula odabrana strategija postoperativne profilakse. Autori ove studije željeli su uporediti efikasnost postoperativno peroralno datog bisoprolola u odnosu na amiodaron u prevenciji POAF. Sve operacije su provedene sa upotrebom vantjelesnog krvnotoka (CPB, On-pump). Šest sati nakon dolaska u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), stabilni pacijenti u sinusnom ritmu većem od 70 otkučaja u minuti i bez inotropne podrške su randomizirani u 2 grupe. Ranija terapija redovno je uzeta do dana operacije. Bolesnici su nasumice podijeljeni u grupu A koja je primila peroralno Amiodaron 15 mg/kg putem nazogastrične sonde, nakon čega slijedi drugi dan peroralno dato amiodarona u dozi 7 mg/kg/d sve do otpuštanja iz bolnice, te 200 mg/d narednih mjesec dana. Bolesnici u grupi B dobili su peroralno bisoprolol 2.5 mg putem nazogastrične sonde, nakon čega slijedi drugi dan peroralno bisoprolol 2.5 mg dva puta dnevno nastavljeno na neodređeno vrijeme u postoperativnom razdoblju. Svi bolesnici u betablokator grupi su tretirani sa bisoprololom, čak i ako su bili na drugom betablokatoru preoperativno. Terapija sa ACE inhibitorima bila je nastavljena prvog postoperativnog dana u odsutnosti kontraindikacija. Više od 80% uključenih bolensika je preoperativno bilo na betablokatorima (poređenja radi u ranije opisanoj SPAFF studiji taj udio je iznosio 38.3%). Međutim, preoperativna BB nije uticala na incidenciju AF između amiodaronske i grupe sa betablokatorom. Kod bolesnika u amiodaronskoj grupi, betablokator (BB) je pauziran 7 dana, kako bi se procijenio izolirani učinak amiodarona u smanjenju POAF, jer se 95% POAF javlja u prvih 5 dana postoperativnih dana. Time su bolesnici bili kratko izloženi efektu povlačenja betablokatora budući da su protokolarno ponovno uvedeni u terapiju počevši od sedmog postoperativnog dana. Takav terapijski protokol i činjenica da studijsko osoblje nije bilo zasljepljeno na terapijske grupe ozbiljna je limitacija studije koju autori navode i mogla je ugroziti validnost studije i uticati na primarni ishod. Iako je cilj studije bio otrivanja AF koja traje >5 min i/ili je simptomatska, neotrkivanje kratkih asimptomatskih epizoda AF moglo je izmijeniti zaključke. Bolesnici su praćeni u ICU za 48 h, a zatim prebaćeni na odjel, gdje je rađena reevaluacija svaka 4 sata, uključujući i kliničke simptome, kao što su lupanje srca, bol u prsima, dispneja, sinkopa, 12-kanalni elektrokardiogram rađen je po protokolu dva puta dnevno. Kontrola svih bolesnika bila

je nakon mjesec dana od operacije sa EKG-om te upitnikom za vanbolničke komplikacije. Postoperativna atrijalna fibrilacija (POAF) dogodila se u 15.3% bolesnika u amiodaron grupi i 12.7% bolesnika u bisoprolol grupi ($p=0.60$). Nije bilo razlike između ovde dvije grupe kada je u pitanju početak epizode POAF, ukupno trajanje AF, i postoperativnoj dužini boravka u bolnici. Stoga autori ove studije ne daju preferencije jednog oblika tretamana. Postoperativni oralni bisoprolol i amiodaron se dobro podnose i jednak su efikasni modaliteti za profilaksu POAF [116].

Jari Halonen i sar. 2010 godine dizajnirali su istraživanje u 3 referentna kardio centara u Finskoj. Proveli su randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje poređenja efikasnosti i sigurnosti intravenski primjenjenog Metoprolola s intravenski primjenjem Amiodaronom u sprječavanju POAF nakon kardijalne kirurgije. Cilj im je bio utvrditi da li su metoprolol i amiodaron primjenjeni intravenozno jednak učinkoviti u prevenciji POAF nakon hirurškog zahvata na srcu. Studijsku populaciju činili su 316 konsekutivnih bolesnika koji su hemodinamski stabilni i koji su bez mehaničke ventilacije i AF u roku od 24 sata nakon hirurškog zahvata na srcu. Intervencija: bolesnici su randomizirani za tretman 48-satne infuzije Metoprololom, 1 do 3mg/h. ili Amiodaronom, 15mg/kg tjelesne težine dnevno, maksimalne dnevne doze od 1000 mg, počevši 15. do 21. sata nakon hirurškog zahvata na srcu. Nakon operacije, bolesnici su praćeni u jedinici intenzivnog liječenja, gdje su odvojeni od mehaničke ventilacije, razbuđeni, suradljivi i nisu imali veliko krvarenja, hemodinamski stabilni. Grudni drenovi su uklonjeni 15 do 21 sati nakon operacije. Nisu primili bilo koji drugi lijek koji bi mogao uticati na srčanu frekvenciju. Svi pacijenti su bili povezani na monitor za trajno praćenje elektrokardiografskih za 48-satni period praćenja. Pohranjene 24-satne elektrokardiografske snimke za kasniju analizu, te 12-kanalni elektrokardiografija je izvršena ako je to potrebno za potvrdu ritma. Ritam je definirana kao POAF koja traje duže od 5 minuta, kada nije bilo P valova prije svakog QRS kompleksa, uz varijabilnu komornu frekvenciju. Protokol terapije startao je ujutro od 15 do 21 sat nakon operacije. Razdoblje praćenja (follow-up) bilo je 48 sati. Pacijenti u metoprolol grupi primali su infuziju metoprolola od 1 mg/h. za srčanu frekvenciju od 60 do 70 otkucaja /min, 2 mg/h. za frekvenciju srca od 70 do 80 otkucaja /min, ili 3 mg/h. za frekvenciju srca >80 otkucaja /min. Ako broj otkucaja srca padne ispod 60/min ili sistolički krvni pritisak padne ispod 100 mmHg intravenska primjena metoprolol prekinuta je 1 sat, a zatim se nastavljala shodno srčanoj frekvenciji kao što je opisano. Pacijenti u amiodaron grupi primali su Amiodaron, 15 mg po kilogramu tjelesne težine, uz maksimalne dnevne doze od 1000 mg. Terapija Amiodaronom je prekinuta 1

sat ako srčana frekvencija padne ispod 60 otkucaja /min ili sistolički tlak padne ispod 100 mmHg. a zatim se nastavljala shodno krvnom pritisku i srčanoj frekvenciji kao što je opisano. Primarni cilj ove studije bila je pojava POAF odnosno završetak 48-satne infuzije. Protokol istraživanja je prekinut nakon prvog ataka AF. Ukupno 75 bolesnika (23.7%) imalo POAF tokom 48-satnog razdoblja praćenja. Fibrilacija atrija dogodila se u 23.9% kod bolesnika u metoprolol grupi i 24.8% bolesnika u amiodaron grupi ($p=0.85$). Fibrilacija atrija znatno se ranije dogodila u kod bolesnika u grupi tretmana metoprololom nego u Amiodaron grupi (srednje vrijeme do nastupanja POAF: 21.1 sati (SD-11.3) vs. 27.0 sati (SD-10.2), $p=0.020$. Osim toga, nakon protokolarnog perioda praćenja, ali prije otpusta iz bolnice, dodatnih 17.7% bolesnika u metoprolol grupi i 16.9% bolesnika u amiodaron grupi razvio je POAF ($p=0.85$). Autori su izvijetili da nema razlike u nastanku POAF u bolesnika liječenih intravenskim metoprololom ili amiodaronom nakon kardijalne kirurgije. Fibrilacija atrija je došlo u 23.9% i 24.8% pacijenata u metoprolol i amiodaron grupe [110].

Efekte perioperacijske primjene parenteralno datog Landiolol-a (infuzija 2 micro grama/kg/min Landiolol-a koja je nakon 48 sati zaustavljena) u odnosu na palcebo (fiziološka otopina), Sezai i sar. su ispitali u pilot studiji s akronimom PASCAL. Fibrilacija atrija se javila u 10% u Landiolol grupi u odnosu na 34.3% u placebo grupi. Landiolol grupa je statistički imala značajno manju incidenciju POAF ($p=0.0006$). Postoperativno srčana frekvencija bili je značajno niža u Landiolol grupi u odnosu na placebo grupu. Vrijeme iskazano u danima do razvoja atijalne fibrilacije po grupama se nije statistički razlikovalo, u L-grupi tretirana samo Landiololom vrijeme u danima do POAF je 3.7 ± 1.4 , u L-grupi, 3.0 ± 1.4 u LB-grupi i 2.5 ± 1.3 dana u C-grupi, $p=0.244$). Dani boravka u jedinici intenzivne njegе kao i ukupni dani bolničkog ležanja također su bili značajno kraći u Landiolol grupi (11.2 ± 4.9 vs. 14 ± 7.6 dana, $p=0.0102$). Samim time i medicinski troškovi su također bili značajno niži u istoj grupi (35679.48 ± 6273.40 vs. 39981.43 ± 13417.62 dolara). Autori PASCAL studije su zaključili su da je POAF značajno reducirana primjenom Landiolol hidroklorida. Ublažavanjem ishemije, anti-upalni efekat landiolola, te efekat inhibicija simpatičkog hipertonusa vjerojatno doprinose smanjenju pojave fibrilacije atrija. Značajnija hipotenzija ili bradikardija nisu zabilježene u tretiranoj grupi, što ukazuje na sigurnost ovog beta-blokatora. Ovi rezultati sugeriraju da landiolol hidroklorid mogla biti korisna u perioperacijske liječenje bolesnika podvrgnutih kardijalne kirurgije [117].

Isti autori Sezai i sar su istraživali učinkovitost doze i administraciju Landiolol-a za prevenciju POAF poslije CABG u novoj studiji iz 2012 godine.

Sezai i sar. su 2012 godine objavili su rad u Journal Thorac Cardiovasc Surgery, u studiji koja je nastavak PASCAL studije, za prevenciju POAF istraživali su učinkovitost doze i administracije " Landiolol-a" jednog betablokatora koji je razvijen u Japanu, a koji ima krajnje kratko djelovanje (ultra-short acting betablocker), u poređenju sa Bisoprololom u ranom postoperativnom periodu. Ukupno 105 bolesnika koji su podvrnuti CABG operaciji su randomizirani u 3 grupe: grupa koja je perioperativno primala intravenozno Landiolol 5 mg/kg/min. tokom 3 dana (grupa L), grupa koja je primala oralni Bisoprolol nakon operacije, zajedno sa Landiolol-om (grupa LB) i kontrolna grupa bila je bez betablokatora u terapiji (grupa C). Primarni događaj bila je prisutnost/odsutnost POAF. Četiri bolesnika su isključena, 34 su dodijeljeni grupi L, 33 grupi LB, a 34 grupi C. Liječenje nisu prekidali zbog hipotenzije ili bradikardije u bolesnika iz bilo koje od ovih grupa. Autori izvještavaju da nije bilo značajne razlike među 3 grupe s obzirom na dob, spol, tjelesne površine tijela, EuroSCORE, komplikacija, preoperativnih oralnih lijekova, EFLV, BNP, sistolički i dijastolički BP, HR, CRP, ADMA i dr. Nisu zabilježili niti značajne razlike između 3 grupe u odnosu na vrijeme vantelesne cirkulacije, broj ugrađenih graftova, doza kateholamina, postoperativnih oralnih lijekova kao i dužine boravka u bolnici. Primarni cilj POAF su otkrili u 14.7% bolesnika iz grupe L, 9.1% bolesnika iz grupe LB, a 35.3% bolesnika iz grupe C. Nije bilo značajne razlike između grupe L i druge dvije grupe, ali grupa LB imala je značajno manju učestalost POAF od grupe C ($p<0.017$). Vrijeme od početka AF se također ne razlikuju između 3 grupe, pik incidence za sve tri grupe je bio drugi tj. treći dan ($p=0.2445$).

Gillespie, Effie L i saradnici su 2006.g. su objavili rad koji je evaluirao cost-effectiveness profilaktičko davanje BB nakon kardijalne hirurgije (cardiothoracic surgery). Korištenje profilaktičkog BB rezultiralo je većom efikasnošću (redukcija POAF 17,3%) i nižim ukupnim bolničkim troškovima (smanjenje troškova 25,7%), u poređenju sa bolesnicima koji nisu dobivali profilaksu. Smanjenje troškova je bilo u prosjeku 10722 USD (median 3656 USD) moglo bi se objasniti smanjenjem troškova ležanja i boravka. Veliko smanjenje troškova je naročito impresivno uzimajući u obzir malu cijenu nabavke BB. I Damien J. Lapar analizira uticaj POAF na mortalitet, dužinu boravka u bolnici i trošak liječenja nakon operacij. Analizirano je 49000 pacijenata, te je nađeno da je POAF udružena sa značajnim porastom morbditeta, mortaliteta, korištenja resursa i povećanja

troškova hospitalizacije. Koliko znamo, ovo je najveća i najaktuelnija analiza kliničkog i finansijskog uticaja POAF.

Pokazati da je amiodaron lijek izbora za prevenciju POAF povlači za sobom neka važna pitanja: prvo, da li je Amiodaron zapravo moćniji od drugih lijekova u smanjenju incidence POAF, posebno u poređenju s jeftinim betablokatorima, drugo, da li je Amiodaron u smislu korisnosti isplativ u smanjenju POAF s obzirom na skupe intravenske oblike ovog lijeka koji je uz to i prilično toksičan, tako se otvara i podpitanje njegove sigurnosti. Trenutne smjernice preporučuju betablokatore kao prvu liniju preventivnog liječenja fibrilacije atrija nakon operacija na srcu. Ako je terapija betablokatorom kontraindicirana preporučuje se Amiodaron. Amiodaronske studije u konzistentne u potvrđivanju da Amiodaron smanjuje rizik nastanka POAF, međutim, kada je u pitanju dužina boravka u bolnici, rezultati dosta variraju.

Dvije recentne meta-analize bavile su se pitanjem: da li je vrijeme da odaberemo Amiodaron za profilaksu POAF. U meta-analizi Zhi J. i sar. iz 2012.godine, Amiodaron je poređen sa betablokatorima (propranolol, bisoprolol, metoprolol) u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije u kardijalnoj hirurgiji. U analizu je ušlo šest RCT studija, obuhvatila je 1033 bolesnika, a primarni ishod je bila incidenca POAF. Sekundarne mjere ishoda bile su dužina boravka u bolnici i neželjeni događaji vezani za terapiju. Grupa na Amiodaronu nije se bitno razlikovala od grupe na terapiji sa betablokatorima u pojavi POAF (omjer rizika 0.77, 95% interval pouzdanosti 0.55 do 1.06, $p=0.11$) i dužini boravka u bolnici (ponderirana prosječna razlika -0.05 dana, 95% interval pouzdanosti -0.64 do 0.54, $p=0.86$). Analiza podgrupa stratificirani po različitim betablokatorima (propranolol, bisoprolol, metoprolol) pokazala je da Amiodaron značajno smanjuje POAF u poređenju samo sa propanololom. Osim toga, nije bilo razlike u nepovoljnim događajima nakon operacije te je zaključak ove analize bio da su incidenca POAF i dužina boravka u bolnici nakon kardijalne hirurgije u grupama tretiranim Amiodaronom i betablokatorima slični. Limitacija ove meta-analize odnosila se na veličinu uzorka, iz uključenih samo šest studija veličina uzorka je ipak bila mala (amiodaron grupa 513 i betablokator grupa 520 bolesnika).

Niska doza peroralno primjenjenog Amiodarona pokazala se kao sigurna za upotrebu i dobro se podnosila sa zanemarivim neželjenim efektima od kojih je bradikardija bila najčešća ali nije značajnije uticala na hemodinamsku stabilnost bolesnika.

I Saltman je u svojoj studiji pod nazivom "da li je vrijeme odabratи amiodaron za postoperativnu atrijsku fibrilaciju" iz 2003.godine pokazao da tretman niskom dozom Amiodaronom prije CABG može značajno reducirati incidencu POAF nakon CABG (15% versus 34%), uz redukciju iznenadne smrti za 29% [118]. Intravenski apliciran Amiodaron efikasniji je u prevenciji od peroralno primjenjenog Amiodarona, dobro se toleriše i u bolesnika sa kongestivnom srčanom slabošću i nema sporednih hemodinamskih efekata nakon CABG [119].

Druge studije također izvještavaju da niske doze Amiodarona značajno reduciraju ventrikularnu frekvenciju nakon CABG, incidencu POAF od 14-60%, te reduciraju prosječno trajanje epizoda POAF [120,121].

Ranije studije nisu dovoljno evaluire podnošenje i sigurnost terapije amiodaronom, staviše, sve studije su prijavile neočekivano odsustvo statistički značajnih nuspojava amiodarona. PAPABEAR je bila prva kontrolirana studija koja je evaluirala rizik nastanka hemodinamski značajnih nuspojava primjene amiodarona, i nije ih našla. Niska incidencija nuspojava amiodarona kod kratkog režima davanja čine ga atraktivnom opcijom za smanjenje incidencije POAF. Pomenuta velika studija "Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention is the Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization", sa akronimom PAPABEAR [122] dizajnirana je kao dvostruko slijepa placebom kontrolirana studija, uključila je 601 bolesnika podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji miokarda, randomiziranih na oralni amiodaron (299 bolesnika) ili placebo (302 bolesnika) startujući sa terapijom amiodaronom 6 dana prije CABG i 6 dana postoperativno. Više od polovine bolesnika u obje grupe zajedno (58.9% odnosno 55.6% u placebo grupi), bili su na preoperativnom tretmanu sa betablokatorom te je ova serija vrlo slična našoj B grupi (BB+A i BB). Terapija Amiodaronom dovela je do relativne redukcije rizika od POAF 52% poredeći sa placebom taj odnos je 16.1% versus 29.5%, $p<0.001$. U našem istraživanju proporcija ishoda je 17.5% vs. 31.25%, $p=0.047$. Kalkulirani NNT u ovoj studiji iznosi 8 dok je naša kalkulacija ovog parametra slična i iznosi 7. Više autora nalaze da Amiodaron smanjuje incidencu POAF oko 40-50 % [47,122]. Iako je PAPABEAR studija imala ispitanika koliko sve dotadašnje studije skupa, autori ipak navode da nije bila dovoljno snažna da otkrije neželjene efekte amiodarona. U ovoj studiji su se nuspojave, koje su zahtijevale isključenje amiodarona javile u 11.4% pacijenata (otprilike duplo više nego u placebo grupi od 5.3%, Chi-square statistic 6.1526. $p<0.013$, a od kardijalnih nuspojava izdvojena

je bradikardija kao značajna u odnosu na placebo, 17 (5.7%) vs. 6 (2.0%), p=0.02), dok QT prolongacija (interval >650 ms) nije bila značajana. Ostale nuspojave: mučnina, raš, dispneja, kašalj, glavbolja i hipotenzija nisu bile značajne nuspojave terapije amidaronom. U svom zaključku autori su naveli da je peroralno dat amiodaron djelotvoran i siguran u profilaksi postoperativnih atrijskih tahiaritmija (POAF) i u važnim podskupinama starijih bolesnika. Korištenje amiodarona po protokolu PAPABEAR zatijevalo bi višednevni preoperativni peirod i tretman, a to nije moguće sprovesti u mnogim bolnicama zbog povećanja troškova što je svojevrsno ograničenje režima predložene terapije.

Lars Riber i sar. su u RCT studiji (akronim RASCABG), placebom kontrolirana sa dvostrukim prikrivanjem, na uzorku od 250 konsekutivnih bolesnika kojima je rađena CABG pokazali da je profilaktički primjenjen Amiodaron (režim visoke doze peroralnog Amiodarona dat zajedno, nakon intravenske bolus infuzije Amidarona) siguran, praktičan, izvodljiv i učinkovit terapijski režim koji znatno smanjuje rizik od POAF u odnosu na placebo (11% vs. 26%), ARR je 14% (5,0 - 24), a kalkulirani (NNT broj bolesnika potreban za liječenje) je 6.9. U dugoročnom praćenju autori RASCABG studije su otkrili da je primjenjeni režim Amiodaronom dat profilaktički koronarnim bolesnicima koji su usmjereni na CABG smanjio rizik od POAF bez povećanja rizika dugoročne smrtnosti (4.2 - 20) [123].

U studiji koju su proveli Gu S. i sar. decembra 2009. godine, niska doza Amiodarona bila je sigurna za upotrebu i dobro se podnosiла, nije povećala rizik od neželjenih komplikacija niti mortalitet. Dvije stotine i deset starijih bolesnika operisani Off-pumpe CABG uključeni su u ovu randomiziranu, dvostruko slijepu placebom kontrolisanu studiju. Bolesnici su dobili 10 mg/kg/dnevno Amiodarona (grupa Amiodaron niske doze, n=100) ili Placebo (kontrolna skupina, n=110) 7 dana prije operacije, a zatim 200 mg/dnevno Amiodarona ili Placebo narednih 10 dana nakon operacije. POAF se dogodila u 16 bolesnika (16%) koji su primali Amiodaron te u 36 bolesnika (37.7%) koji su primali placebo (p=0.006). I ovdje je pik incidence drugi postoperativni dan, a vrijeme do primarnog događaja kraće je u Placebo grupi. POAF se dogodila 58.13 ± 16.63 sata nakon operacije u grupi Amiodaron niske doze i kod 45.03 ± 17.40 sata u kontrolnoj grupi, p=0.018. Postoperativna istisna frakcija lijeve komore (EFLV%) značajno je poboljšana u grupi Amiodaron niske doze, od $59.9\% \pm 10.3$ do $63.4\% \pm 11.4$, p=0.001, a znatno je veće poboljšanje u usporedbi sa kontrolnom grupom ($58.5\% \pm 10.7$, p=0.002. Obje grupe imale su sličnu učestalost postoperativnih komplikacija (12.0% vs. 16.4%, p=0.368).

Bolesnici Amiodaron grupu niske doze imali su kraće vrijeme boravka u bolnici 11.8 ± 3.2 dana u odnosu na 13.8 ± 4.7 dana, $p=0.001$. Perioperacijska niske doze peroralno datog Amiodarona u ovom istraživanju pokazala se isplativa u prevenciji i odlaganju novih nastupanja POAF u starijoj dobi bolesnika. Preporuka autora proistekla iz ovog istraživanja je da niska doza Amiodarona bude prva linija terapije i rutinska profilaksa za POAF nakon CABG, osobito za starije pacijente sa disfunkcijom lijeve klijetke.

Shih-Huang Lee i sar. su 2000.godine (RCT double blind) istraživali perioperativnu administraciju niskih doza amiodrona u profilaksi POAF tokom hospitalizacije. Pratili su učestalost POAF, a ciljna populacija bili su koronarni srčani bolesnici koji su usmjereni na CABG ali samo On-pump operativnom tehnikom. Bolesnici su nasumično podijeljeni u dvije grupe: kontrolna grupa ($n=76$), primila je infuziju 5%-tne otopine glukoze, a amiodaron grupa ($n=74$) primila je intravenski amiadaron u udarnoj dozi od 150 mg i dozu održavanja od $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ znači, 3 dana prije i 5 dana nakon operacije. Definicija primarnog događaja u ovoj studiji razlikovala se od naše definicije i podrazumjevala je atrijalnu fibrilaciju koja traje ≥ 10 minuta. Primarni događaj (POAF) su dijagnostikovali EKG-om, monitoringom u IUC i kontinuiranom vizulanom telemetrijom. Grupe se nisu značajno razlikovale u bazalnim karakteristikama, operativnim varijablama i učestalosti morbiditeta ili mortaliteta. Fibrilacija atrija kao primarni postoperativni događaj (POAF) zabilježena je u 9 (12%) pacijenata koji su tretirani amiodaronom i 26 (34%) pacijenata u kontrolnoj grupi tokom hospitalizacije ($p<0.01$). To je nešto manja učestalost nego u našem zapažanju gdje smo u grupi sa BB+A zapazili POAF u 17.5%. Također, autori navode da je fibrilacije atrija u amiodaron grupi (1.1 ± 1.2 sata) bila značajno kraća nego u kontrolnoj grupi (3.2 ± 1.3 sata, $p=0.01$), te da je kontrolna grupa imala znatno duži boravak u jedinici intenzivne njegе (132 ± 24 vs. 111 ± 19 sati, $p<0.01$). Autori su stoga zaključili da perioperativno intravenski date niske doze amiodaron značajno smanjuje učestalost, ventrikularnu brzinu i trajanje atrijalne fibrilacije nakon presađivanja premosnica koronarnih arterija (CABG) te da se za razliku od visokih doza, niske doze intravenoznog amiodarona dobro podnose i ne povećavaju rizik od intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. Prednost intravenskog davanja amiodarona je u kraćem trajanju davanja lijeka u odnosu na peroralnu administraciju (za peroralno davanje potreban je period od 7 do 20 dana). U ograničenjima za izvođenje zaključka autori navode da u nekim centrima ipak nije izvodivo provesti intravensku terapiju 3 dana prije i 5 dana nakon operacije zbog troškova amiodarona i dužine liječenja. Autori stoga dalje ističu potrebu za novim studijama koje bi dale doprinos u utvrđivanju preoperativnog

peroralnog terapijskog režima amiodaronom [104]. U ovoj studiji mali broj pacijenata je dobivao BB stoga se preventivni učinak može pripisati samo amiodaronu. U odnosu na našu studiju (POAF 17.5%) primarni događaj je zabilježen u manjem procentu ali ta varijabilnost, između ostalog, može se odnositi i na drugačije definisan primarni događaj, terapija je data intravenski samo 8 dana kod bolesnika koji su operisani samo On pump operativnom tehnikom.

Godinu dana kasnije, 2001.godine, Maraš i sradnici objavili su rezultate istraživanja kojim su ispitivali učinkovitost "oral loading dose" amiodarona u prevenciji fibrilacije atrija tokom "7 dana praćenja" nakon bajpas operacije. Bila je to najveća, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom-kontrolisana studija profilaktičke upotrebe peroralnog amiodarona u prevenciji POAF. Autori su ispitivali profilaktički učinak amiodarona u specifičnom stratumu bolesnika sa različitim faktorima rizika za nastanak POAF. Istraživanje je obuhvatilo 315 uzastopnih pacijenata starijih od 18 godina bez ranije istorije atrijalne fibrilacije, a koji su operisani u Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" Beograd. Amiodaron je dat ("single oral loading dose") peroralno u dozi od 1200 mg. jedan dan prije operacije, a potom je slijedila doza održavanja u narednih sedam dana 200 mg/dnevno ili placebo. Ispitanu populaciju također su činili samo bolesnici za izoliranu bajpas operaciju (CABG) ali opet samo za On-pump operativnu tehniku. Atrialnu fibrilaciju definisali su kao supraventrikularni poremećaj ritma \geq 60min. ili atrijalna fibrilacija asocirana hemodinamskim kompromisom što je opet drugačija definicija primarnog događaja (POAF) u odnosu na našu studiju. Druge poremećaje ritma po tipu atrijalne fibrilacije (npr. kraćeg trajanja, asimptomatske) nisu uzeli u obzir. Kontinuirani EKG nije bio dostupan, osim za prvi postoperativni dan, stoga je moguće da neke epizode POAF nisu bile registrirane. Međutim, kako im je primarni "end point" bila pojava signifikantne POAF, to vjerovatno nije uticalo na finalne rezultate, iako bi se neke razlike između grupe ispitanika možda i pojavile nakon dužeg praćenja. Konačno, postoje određeni problemi vezani za nisku dozu korištenog amiodarona. Studija Maraša i saradnika je pokazala da amiodaron u najnižoj "loading" dozi i najkraćem periodu davanja (1 dan) ne utiče na ukupnu incidenciju POAF. Na kraju istraživanja, incidencija fibrilacije atrija je bila slična kod bolesnika koji su primali amiodaron (31/159, 19.5%) i placebo (33/156, 21.2%) $p=0.78$ NS). Međutim, autori su naveli da amiodaron smanjuje incidenciju fibrilacije atrija u stratumu starijih bolesnika (dob \geq 60 godina) što se dogodilo u 20 od 75 (26.7%) bolesnika na tretmanu amiodaronom i 28 od 65 bolesnika (43.1%) u placebo grupi ($p=0.05$). Ova doza lijeka smanjuje i frekvenciju ventrikula u epizodama

POAF. Nisu zabilježeni proartimijski efekti amiodarona, niti značajni poremećaji funkcije pluća i štitnjače. Postojaо je trend smanjenja ICV-a u amiodaronskoj grupi (2.52% vs 7.05%). Trajanje boravka u bolnici bilo je slično za obje grupe ispitanika. Amidaron su dobro podnosili i bolesnici s oštećenom funkcijom lijevog ventrikula i kongestivnom srčanom slabošću. Nije bilo razlike između ispitivanih grupa u vezi s postoperativnim intrahospitalnim morbiditetom i mortalitetom kao i razlika u trajanju hospitalnog boravka. Autori su zaključili da "single oral loading dose" amiodarona ne sprječava POAF u opštoj populaciji bolesnika koji se podvrgavaju bajpas hirurgiji koronarnih arterija. Međutim, taj terapijski režim ipak smanjuje pojavu POAF u starijih bolesnika. Pozitivan profilaktički učinak korištene doze amiodarona kod starijih pacijenata, te niska stopa javljanja POAF u mlađih pacijenata naglašava potrebu preoperativne stratifikacije rizika. Ostaje pitanje da li bi ovaj terapijski režim bio efikasan u pacijenata sa multiplim faktorima rizika za nastanak POAF. [102].

Mnoge ranije studije koje su se bavile problemom POAF nakon CABG jasno su pokazale da je incidencija POAF i dalje visoka i pored odabralih terapijskih režima. I za amiodaron i za β -blokatore dokazano je da smanjuju učestalost atrijalne fibrilacije nakon kardiovaskularne hirurgije, međutim, još uvijek nije identifikovan nadređen tretman. Stoga su Allen J. i Solomon dizajnirali pilot studiju na uzokru od 102 bolesnika koji su bili usmjereni za kardiovaskularnu hirurgiju: 94 bajpas opearacije, samo 5 izoliranih operacija srčanih zalistaka (valve surgery, VS) i 3 komibnovane operacije (CABG+VS). Bolesnici su bili randomizirani da primaju amiodaron (1g/d intravenski \times 48 sati, a zatim 400 mg/d peroralno do otpusta) ili propranolol (1 mg intravenski svakih 6 sati \times 48 sati, a zatim 20 mg peroralno četiri puta dnevno sve do otpusta). Primarni događaj je bila POAF, definirana kao atrijalna fibrilacija koji traje duže od 1 sat ili kao atrijalna fibrilacija koja zahtijeva tretman radi hemodinamske nestabilnosti. U ovoj studiji incidencija POAF je smanjena za 50%. Nađena razlika učestalosti POAF je 16.0% (8/50) u amjodaronskoj grupi i 32.7% (17/52) u propranolol grupi bila je statistički granično značajna ($p=0.05$). Međutim, karakteristike javljanja POAF bile su različite. Nije bilo razlike u broju epizoda, niti razlike u post operativnom vremenu u kojem su se javljale, a ventrikularna frekvencija bila je slična. Trajanje POAF (zbrojene sve epizode) bilo je duže u amiodaronskoj grupi. Ipak, trajanje POAF ovisilo je o strategiji tretmana POAF koja je bila prepuštena kardiohirurškom timu. Tretman POAF nije bio standardiziran, a heterogenost u tremanu navedena je kao ozbiljan limitirajući faktor. U grupi propranolol 4 od 17 bolesnika bilo je podvrgnuto i elektrokardioverziji u prva 24 sata, a od 2 bolesnika

koji su elektrokonvertirani u amiodaronskoj grupi jedan je bio u AF 6 dana prije elektrokonverzije. Dužina boravka je 8.8 ± 3.5 dana za bolesnike koji su tretirani amiodaronom odnosno 8.4 ± 2.7 dana za propranololom tretirane bolesnike ($t=0.6445$, Welch's $df = 93.861$, $p=0.5186$). Autori tako zaključuju da preoperativno intravenski dat amiodaron, a nakon toga nastavljen i peroralno amiodaron, čini se superioran u odnosu na prapranolol u prevenciji POAF. To se dobro podnosi i može se pokrenuti u vrijeme operacije. Međutim, dužina boravka u bolnici zavisila je o specifičnom tretmanu POAF, a ne o učinku ispitivanog lijeka te u svom izvještaju autori navode da upotreba amiodarona ne utiče na dužini boravka u bolnici. U našoj studiji tretman primarnog događaja je bio standardiziran i predviđen protokolom kojeg smo ranije naveli, redukcija POAF najbolja je bila u grupi koja je primala kombinaciju BB+A (17.5%), a našli smo i značajno kraći ukupan bolnički boravak i kraći boravak u jedinici intentzivne njegе što zasigurno nosi pozitivne finansijske implikacije.

Zanimljivo nam je bilo istraživanje sa akronimom AFIST (the Atrial Fibrillation Suppression Trial) koju su Giri S. i sar. publikovali u Lancet žurnalu 2001.g. AFIST studija je randomizirana placebom-kontrolirano istraživanje uz dvostruko prikrivanje, na bolesnicima koji su usmjereni na kardijalnu hirurgiju. Međutim, najveći broj bolesnika ipak je dominantno bio usmjeren samo za CABG (79%), samo VS je imalo 7% bolesnika, a kombinaciju CABG+VS imalo je 14% bolesnika. Randomizirano je ukupno 220 bolesnika, preoperativno više od 5 dana do operacije imalo je 120 bolesnika, a 100 bolesnika je imalo manje od pet dana ali više od jednog dana do operacije na otvorenom srcu. AFIST studija je koristila dva režima davanja Amiodarona. Amiodaronski peroralni protokol je bio prilagođen s obzirom na preoperativni period. Ako je do operacije bilo više od 5 dana, amiodaron se davao 3 puta 400 mg pet dana prije operacije, na dan operacije amiodaron su davali 2 puta 400 mg, a potom 2 puta 400 mg poslije operacije 1–4 dana. Ako je do operacije bilo manje od 5 dana, a više od jednog dana, terapijski protokol je predviđao jedan dan amiodarona 4 puta 400 mg, a potom amiodaron 2 puta 600 mg na dan operacije, a potom 2 puta 400 mg poslije operacije 1-4 dana, u odnosu na placebo po istoj šemi.

Bazne karakteristike uključenih bolesnika u studiju su bile slične, osim višeg procenta bolesnika s preležanim MI u amiodaronskoj grupi. Hirurške karakteristike su bile slične, osim što je u amiodaronskoj grupi manje bolesnika zahtjevalo defibrilaciju za uspostavljanje sinusnog ritma nakon uklanjanja poprečne aortne kleme (aortic cross-clamp releasa). U odnosu na naš odabrani uzorak ova serija bolesnika bila je približno 10 godina

starija od naših (Two-sample t test with unequal variances: statistik $t = -9.0688$, Satterthwaite's $df=129$, $p<0.0001$). Svi bolesnici su operisani klasičnim pristupom, rađena je medijalna sternotomija uz standardne hirurške procedure. Ukupni rizik od POAF smanjen je 41%, a simptomatska AF smanjena za 77% u amiodaronskoj grupi. Stopa ponovnog javljanja AF smanjena je za 55%. Međutim s obzirom da je visok udio bolesnika u ranjoj konkomitantnoj terapiji imao betablokatore (BB su bili zastupljeni u sličnim procentima u amiodaronskoj i placebo grupi 70% vs 64%), ovaj peroralni tretman sličan je našem tretmanu kombinacije BB+A i komparatora BB. Međutim naša ciljna populacija nije bila iz reda visokog rizika kao što su to bili bolesnici u ovoj studiji. Ranije epizode atrijalne fibrilacije, također, nisu bile isključni kriterij u ovom istraživanju, osim toga značajna je razlika u starosnoj dobi. U odnosu na naš uzorak, bolesnici su u ovom istraživanju ipak pripadali starijoj dobnoj skupini. Učinak amiodarona bio je manje izražen u grupi bolesnika sa srčanim popuštanjem, kod mlađih od 70 godina, kod onih koji dobivaju BB, koji su ranije imali AF, te u bolesnika sa uvećanim lijevim atrijem. Važno je istaći da je koncentracija amiodarona u plazmi bila slična kod bolesnika sa brzom i sporom "loading" dozom. BB kao pridružena terapija bila je zastupljena u sličnim omjerima u amiodaronskoj i placebo grupi (70% vs 64%). QT interval bio je sličan u početku praćenja, ali je bio duži u amiodaronskoj grupi postoperativno. Incidenca cerebrovaskularnih incidenata i VT bila je značajno reducirana u amiodaronskoj grupi. Cerebrovaskularni incidenti bili su češći kod pacijenata gdje je AF trajala duže i gdje je srčana frekvencija bila viša. Tretman razvijene AF ovisio je o kardiologu i nije bio standardiziran protokolom. Studija nije bila dovoljno snažna da procijeni da li su efekti amiodarona sinergistični sa beta blokadom dali značajan rezultat. Atrialna fibrilacija se javila u 38 bolesnika (38%) u placebo grupi i 28 bolesnika (23%) u amiodaronskoj grupi, a uočena diferencijacija od 15.5% bila je i statistički značajna ($p=0.01$). U odnosu na naše istraživanje ovo je sličan rezultat. Atrialnu fibrilaciju imali smo kod 15 bolesnika (17.5%) u BB+A grupi i kod 25 bolesnika (31.25%) u grupi komparatora BB, što nije statistički značajna razlika ($p=0.792$, $p=0.992$) u odnosu na pomenute omjere. Pik incidence u amiodaronskoj grupi je 3 dana kao i u našem istraživanju, dok je pik incidence u njihovoj placebo grupi 2 dana što odgovara zapažanju u našoj BB grupi.

Kaplan-Majer analizu za preživljavanje bez atrijske fibrilacije u periodu praćenja od 1 mjesec usporedili su log rank testom i našli da je statistički značajan (Log rank test= 6.64 , $p=0.01$). Naša analiza vremena do nastupanja događaja (Survival Function) procijenjena je Peto-Peto-Prentice testom i također je uočena značajna divergencija krivulja

($p=0.0056$) na samom početku praćenja. Pomjeranje pika incidence sa 2-og na 3-ći dan također smatramo značajnim budući da se radi o tek operisanim bolesnicima kojima je svaki klinički stabilan dan u oporavku važan.

Yagdi 2003 godine su predstavili svoju RCT studiju placebom kontrolisanu uz dvostruko prikrivanje na uzorku od 157 bolesnika usmjerениh na CABG klasičnim operativnim pristupom samo On-pump operativnom tehnikom. Atrialnu fibrilaciju definisali su kao AF ≥ 5 min., a detekcija primarnog događaja (učestalost POAF) rađena je kontinuiranim EKG monitoringom i telemetrijom. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije grupe: amidaronska brupa 77 bolesnika dobijala je intravenozno Amiodaron 10 mg/kg i.v. 48 h. startan 48h. postoperativno, a drugog postoperativnog dana uveden im je i oralni amiodaron: inicijalna doza od 600 mg/d tokom 5 dana, 400 mg/d za slijedećih 5 dana i 200 mg/d tokom 20 dana, ukupno do 30 dana, dok je 80 bolesnika primalo placebo infuziju 5% otopine glukoze iz kontrolne grupe. Incidencija POAF bila je 10.8% u amiodaronskoj grupi, a 25% u kontrolnoj grupi ($p<0.017$). POAF se javljala u prosjeku 1.9 ± 0.6 dana u amiodaronskoj, a 2.5 ± 1.3 dana u kontrolnoj grupi. Ventrikularna frekvencija bila je značajno niža u amiodaronskoj grupi. Postojala je značajna razlika u trajanju POAF. U amiodaronskoj grupi AF je spontano konvertirana u sinusni ritam u 4 bolesnika. Od ostalih, 2 su uspješno tretirana BB, 1 digoxinom, a 1 elektrokonverzijom. Nije bilo značajnih razlika u pojavi komplikacija. Amiodaron se morao isključiti kod 4 pacijenta radi bradikardije ili produženja QT intervala (>440 ms). Mučnina je bila najčešća zapažena nuspojava amiodarona. Dužina boravka bila je 6.8 ± 1.7 dana u amiodaronskoj grupi, te 7.8 ± 2.9 u kontrolnoj. Incidencija POAF nije smanjena usprkos poboljšanju hirurških tehnika, naročito kod starijih bolesnika. POAF se češće dijagnosticirala i zbog poboljšanih metoda dijagnostike. I rezultati ove studije su potvrđili visoku incidenciju POAF. U ovoj studiji je pokazano da davanje amiodarona odmah nakon operacije CABG efektivno smanjuje incidenciju POAF za 50%. Kod pacijenata koji su razvili POAF amiodaron je smanjivao ventrikularnu frekvenciju i trajanje epizoda AF. Dužina hospitalizacije bila je značajno skraćena u tretiranoj grupi. Profilaksa amiodaronom se tako pokazala kao cost-effective korisna preoperativna mjera. Bolesnici na amiodaronu imali su znatno manje ventrikularnih aritmija. Ograničenja ove studije su se odnosila na mali broj pacijenata koji su preoperativno koristili BB. S druge strane, preoperativni menadžment je bio u rukama nadležnog kardiologa i nije bio standardiziran, a taj mogući negativni učinak nestandardizacije autori vjeruju da je bio kompenziran randomizacijom pacijenata. Broj bolesnika sa niskom istisnom frakcijom (EF <30%)

također je bio mali, ispod 10%, stoga se rezultati ove studije možda ne mogu primijeniti na grupu pacijenata koji su sa niskom sistolnom funkcijom.

Nešto kasnije, 2006 godine Marco Budeus i sar. u svom RCT placebo kontrolisanom istraživanju, na populaciji visokog rizika nakon CABG, ponovo su ispitivali "single oral loading dose" ali sada sa duplo manjom dozom od terapijskog režima amidaronom u ranijoj studiji Maraša i njegovih saradnika. Davali su dakle 600 mg. amiodarona preoperativno s tim da su bolesnici dobijali i intravenozni amiodaron tokom operacije i 24h. prvog dana nakon operacije (i.v. amiodaron u dozi 20 mg/kg/TT), a onda, prema protokolu su nastavili davati postoperativno amiodaron peroralno 600 mg. 2-7 dana ili placebo. Učestalost postoperativne AF bila je značajno veća u placebo grupi u poređenju sa grupom na amiodaronu (85% vs. 34% bolesnika, $p<0.0001$). Profilaktičko liječenje s amiodaronom značajno je smanjilo i dane boravka u intenzivnoj njezi (1.8 ± 1.7 vs. 2.4 ± 1.5 dana, $p=0.001$), a također i dužinu hospitalnog boravka (11.3 ± 3.4 vs. 13.0 ± 4.3 dana, $p=0.03$). Bolesnici iz obje grupe bili su slični po svim preoperativnim parametrima (bazalnim karakteristikama: dobi, spola, BMI, slični su bili ultrazvučni, angiografski parametri, komorbiditet, ranija preoperativna medikacija i postoperativna medikamentozna terapija. Betablokator preoperativno je u amidaronskoj grupi imalo 75% bolesnika, odnosno 73% bolesnika u placebo grupi ($p=0.83$). Također, konkomitantni udio statina u preoperativnoj medikaciji se nije razlikovao, 96% bolesnika je koristilo statinsku terapiju u obje grupe ($p=1.00$). Nije bilo razlike ni kada su u pitanju operativni parametri (broj graftova, operativno vrijeme, vrijeme ukrštenog klemovanja aorte, u vrsti kardioplegije), niti je bilo razlike u hemodinamskim parametrima i potrebi za poboljšanjem hemodinamike upotreboom intra-aortalne balon pumpe (IABP). Jedino u čemu su se razlikovale grupe bila je učestalost POAF, vijeme boravka u IUC i hospitalno liječenje te razlike u troškovima liječenja. Učestalost POAF bila je značajno manja u grupi tretiranoj amiodaronom u odnosu na placebo tretiranih pacijenata (34% u odnosu na 85%, $p<0.0001$). Apsolutni rizik redukcije (ARR) POAF je reducirana s amiodaronom kod visokorizičnih pacijenata za 51%, a relativni rizik RRR 71% (95% interval pouzdanosti CI:0.91; 0.036-0.235; $p<0.0001$). Početak simptomatske POAF bila je slična u obje grupe bolesnika 4/18 (22%) u odnosu 14/45 bolesnika (31%), $p=0.49$. Autori ove studije su procijenili i troškove za svakog bolesnika iz vremena operacije do otpusta iz bolnice kao i troškove boravka u bolnici (1600 € za prvih 10 dana i 70 € za svaki dodatni dan) i ICU (834 €/dan). Naknade za CABG ovisile su od operativne tehnike, na primjer, venski graft (11 779 €), LIMA (11 512 €), kombinacija (12 739 €), ponovna potreba za operacijom-

REDO (12 545 €), ili dodatno korištenje mehaničkog uređaja intra-aortalne balon pumpe koja pruža mehaničku podršku lijevoj komori povećavanjem perfuzije u koronarnim arterijama (1871 €). Troškovi terapije amiodaronom su procijenjeni na 1.34 € po tabletu od 200 mg i 9.59 EUR po 150 mg intravenoznog lijeka. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da amiodaron primjenjen u ovakvoj šemi smanjuje pojavu POAF, siguran je i dobro se podnosi kod bolesnika s visokim rizikom. Dakle, profilaktičko liječenje može se smatrati učinkovitim i treba ga koristiti rutinski za sve pacijente s visokim rizikom koji prolaze CABG operaciju kako bi se smanjilo trajanje boravka u bolnici [105].

Visoke doze amidarona u kratkom i "*samo preoperativnom*" razdoblju, 30-56 sati prije operacije, u prevenciji POAF i atrijskog flatera, ispitali su Rafael Vieira i saradnici 2006. godine u RCT (double blind) placebom kontroliranoj studiji na seriji od 93 bolesnika. U ovoj studiji je predloženo davanje 600 mg amiodarona peroralno svakih 8 sati. Profilaktično davanje amiodarona u dozi koja je varirala od 1800 mg/dan do 4200 mg/dan, srednja doza 2800 mg/dan, data u kratkom preoperativnom periodu pokazala se efektivna i sigurna u reducirajući incidenciju POAF. Po jedan bolesnik iz amiodaronske i placebo grupe bili su isključeni iz studije radi pojave gastrointestinalnih neželjenih efekata. Drugih nuspojava vezanih za lijekove nije bilo. Ova visoka doza amiodarona, najveća u objavljenoj literaturi, data je bez pojave značajnih nuspojava, a činjenica da su dovoljna dva dana davanja Amiodarona prije operacije čini ovaj terapijski režim primjenjivijim u praksi od drugih režima davanja. Placebo je naravno bio identičan u izgledu na amiodaron i dat po istoj šemi. Druge uobičajene konkomitantne lijekove iz ranije terapije autori nisu modificirali usvojenim studijskim protokolom. Oko 75% studijske populacije tretirano je sa BB prije operacije. Postoperativna atrijalna fibrilacija ili atrijalni flutter (end points) desile su se kod 8 od 46 (17.4%) bolesnika u amiodaronskoj grupi, odnosno 19 od 47 (40.4%) pacijenata u placebo grupi, $p=0.027$, što predstavlja relativnu redukciju rizika od 56%. Veličina uzorka je bila premala da bi demonstrirala statistički značajnu razliku u dužini boravka u bolnici, ipak, postojao je trend kraćeg boravka u bolnici u amiodaronskoj grupi pacijenata (8.9 ± 3.1 dana vs 11.5 ± 8.7 dana), $p=0.07$. Učestalost POAF ili Fluttera bila je vezana za duži boravak u bolnici, nevisno o randomizaciji, 14.5 ± 10.4 dana u grupi bolesnika sa aritmijom vs. 8.9 ± 3.1 u grupi sa sinusnim ritmom. Nefatalne komplikacije u postoperativnom periodu bile su slične između 2 grupe. Bolesnici koji su razvili POAF imali su značajno više postoperativnih komplikacija, naoručito kada je u pitanju nastanak srčanog popuštanja (HF). Perioperativni IM imao je tendenciju češćeg javljanja u grupi koja je razvila POAF.

Nedostatak u ovom istraživanju je u detekciji primarnog događaja, posebno asimptomatskih epizoda, bez obzira što prolazne AF u postoperativnom periodu nemaju značajne kliničke implikacije. Bolesnici su bili pod stalnim praćenjem samo dok su bili u IUC, potom su premješteni na odjel gdje su bili praćeni kliničkim pregledima i EKG-om, nisu bili praćeni telemetrijski do otpusta iz bolnice. Također, studijski protokol nije uključivao tretman POAF, stoga povećanje dužine boravka u bolnici može biti više vezano za raznoliku strategiju tretmana POAF nego za učinke ispitivanog lijeka [124].

Praktičan, izvediv i ekonomičan režim za primjenu amiodarona u sprečavanju POAF donijeli su Lars R Zebis i saradnici 2007g. u svom RCT placebom kontroliranom kliničkom istraživanju na seriji od 250 konsekutivnih bolesnika usmjerenih i podvrgnutih CABG. Predložen profilaktički režim činio je 300 mg amiodarona / placebo intravenozno tokom 20 minuta na prvi postoperativni dan i oralnu dozu od 600 mg amiodarona ili placebo dva puta dnevno tokom prvih 5 postoperativnih dana. U 8h. ujutro nakon operacije, sudionici studije koji su bili u jedinici intenzivne njegе primili su bolus infuziju koja je sadržavala 300 mg amiodarona ili placebo (5% -tna vodena otopina dekstroze) tokom 20 minuta zajedno s prvom 600 mg dozom oralnog amiodarona ili placebo. Oralna doza od 600 mg amiodarona ili placebo primjenjena je dva puta dnevno (8 sati i 20 sati) tokom narednih 5 dana. Bolesnici u aktivnoj grupi primali su ukupno 6.3 g amiodarona. Istraživački lijek ukinut je ako je sistolički krvni pritisak pao ispod 80 mmHg ili ako se broj otkucaja srca smanjio ispod 40/min. Ranija konkomitantna terapija betablokatorima nije prekidana. Bolesnici koji nisu bili na terapiji betablokatorima imali su tešku plućnu opstrukciju ili AV blokove. Primarni ishod ocjenjivan 7 i 30 dana nakon operacije je kompozitan i uključuje simptomatske atrijalne fibrilacije, TIA ili CVI, akutni infarkt miokarda (AMI) ili smrt. Autori su, vođeni svojim iskustvom, svoje istraživanje fokusirali na bolesnike sa klinički simptomatskom POAF koja traje duže od 30 minuta jer su bolesnici koji imaju subjektivne tegobe najskloniji nastanku neželjenih konsekvenci POAF. Važno je istaći i ovo zapažanje autora, POAF koja se javi usprkos davanju Amiodarona, manje je vjerovatno da će biti simptomatska pojava što upućuje na zaključak da Amiodaron smanjuje simptome POAF. Većina bolesnika u njihovoј studiji (57%) imala je blage simptome, nije bilo zabilježenih ozbiljnih neželjenih događaja, ali je njihov uzorak bio premali za pojavu rijetkih nuspojava. Rezultati ove studije također pokazuju da profilaktički dat amiodaron značajno smanjuje rizik od POAF. Rezultati 7-dnevног i 30-dnevног praćenja bili su slični, jer nijedan bolesnik nije doživio fibrilaciju atrija nakon

7 dana. Rizik od razvoja POAF bio je 2.3 puta (95% CI: 1.3 do 4.1) veći kod bolesnika u placebo grupi nego kod bolesnika u amiodaronskoj grupi. Bolesnici u terapijskoj profilaksi amiodaronom imali su smanjenje rizika od POAF za 14% (RR 95% CI: 5.0% do 24%), s brojem koji je potreban za liječenje (NNT) 6.9. U našem istraživanju apsolutni rizik redukcije u grupi koja je primala amiodaron sa betablokatorom također je 14%, a NNT iznosi 7.27. Također, njihovi rezultati pokazuju da je "simptomatska" atrijska fibrilacija reducirana za 18% (95% CI: 9.4% do 26). Od pacijenata koji su razvili atrijsku fibrilaciju u placebo grupi, 84% bolesnika iskusilo je simptomatski napad u odnosu na samo 43% u amiodaronskoj grupi. Predložen profilaktički režim ovih autora je klinički izvediv način da se značajno smanji rizik od POAF nakon CABG-a, postižući sličnu redukciju kao i kod ostalih režima dužeg trajanja i viših troškova liječenja.

Brazilska studija autora Renato Jorge Alves i sar. 2007.g. imala je za cilj da pokaže efektivnost postoperativnog davanja "umjerenih" doza Amiodarona u prevenciji POAF kod bolesnika koji su imali ≥ 3 faktora rizika za razvoj poremećaja ritma, a koji su usmjereni na elektivnu kardijalnu hirurgiju CABG i/ili VS (coronary artery bypass grafting and/or valve surgery): Mitral commissurotomy, Mitral valveplasty, Coronary bypass grafting + mitral valveplasty, Coronary bypass grafting + mitral valve replacement 2%, Aortic valve replacement 4.1%, Mitral valve replacement 8.2%. Među glavnim faktorima rizika koji pridonose pojavi ove aritmije navedeni su: starost, muški spol, valvularna bolest, povećana veličina lijevog atrija, prethodne aritmije, hronična opstruktivna plućna bolest, prethodna kardijalna hirurgija, prekid uzimanja betablokatora, upotreba digoksina, disfunkcija ventrikula i anemija. Valvularnu hirurgiju imao je samo mali broj bolesnika koji su ujedno imali ≥ 2 faktora rizika za događaj. U populaciji CABG 89.7% bolesnika imalo ≥ 2 faktora rizika i činili su 79.7% svih operisnih, te je ova ciljna populacija uporediva sa našom serijom. Terapijski režim se ipak razlikovao u vremenu davanja i načinu aplikacije i po tome što nije bila placebom kontrolisana, već je kontrolna grupa bila na ranijoj konkomitantnoj terapiji. Međutim, nemamo podataka u kom omjeru te terapije su činili betablokatori i statini. Amiodaron je dat intravenozno prvi postoperativni dan u dozi od 600 mg/dan do 900 mg/dan, nakon čega je uslijedila oralna doza od 400 mg/dnevno, sve do otpusta iz bolnice ili do kraja sedmog dana. Osim navedenog, ono što razlikuje ovu studiju od drugih je niži rizik nuspojava uslijed primjenjene niže doze Amiodarona (niža inicijalna doza i niža doza održavanja). Od 68 analiziranih pacijenata, njih 33(49%) je imalo dva ili manje faktora rizika, i praćeni su do

otpusta iz bolnice. Preostalih 35 bolesnika (51%) koji su imali ≥ 3 faktora rizika randomizirani su u dvije grupe. U grupi tretiranih sa Amiodaronom samo 1 (7%) bolesnik je razvio POAF, dok je u kontrolnoj grupi 14 (70%) bolesnika sa visokim rizikom (≥ 3 faktora rizika) razvilo POAF. U Amiodaronskoj grupi je uočena visoko značajna niža incidencija POAF te je potvrđena ranija preporuka da je Amiodaron indiciran za profilaksu POAF kod visoko rizičnih bolesnika. U grupi bolesnika koji su praćeni do otpusta, bolesnici koji nisu bili randomizirani da dobiju Amiodaron jer su imali ≤ 2 faktora rizika, samo 8 (24%) je razvilo POAF. Ovo zapažanje je uporedivo sa našim rezultatom u grupi bolesnika koji su tretirani samo BB, uzimajući u obzir da su našu populaciju činili bolesnici sa umjerenim rizikom (≤ 2 faktora rizika). Davanje Amiodarona intravenski u prevenciji POAF u pacijenata selektiranih prema faktorima rizika pokazalo je dobar odnos troškova i efikasnosti koji favorizira profilaksu. Efikasnost je profilaktičkog davanja Amiodarona je potvrđena i u ovoj studiji, a naveden režim davanja lijeka doveo je do zaštite 93% bolesnika ≥ 3 faktora rizika, dok je u kontrolnoj grupi 70% bolesnika imalo POAF. U ranijim studijama gdje je korišten Amiodaron zapaženo je skraćenje boravka u bolnici. U našoj kao i u ovoj studiji zabilježeno je skraćenje boravka u bolnici u grupi koja je primala Amiodaron u poređenju sa kontrolnom grupom [125].

Zanimljivo istraživanje uradili su Yanick Beaulieu i saradnici kojeg su potom publikovali u American Society of Anesthesiologists 2009.godine. Autori su izvestili da perioperativni intravenozni amiodaron ne smanjuje učestalost atrijske fibrilacije kod bolesnika koji su podvrgnuti kardijalnoj valvularnoj hirurgiji. U toj dvostrukoj slijepoj, randomiziranoj studiji autori su ispitivali strategiju intravenoznog davanja amiodarona prije operacije startan u operacionoj sali nakon indukcije anestezije, s nastavkom davanja lijeka intravenozno postoperativno u sljedćih 48 sati ako je to bilo hemodinamski sigurno. Preoperativni period u ovoj studiji bio je interval od zatvaranje sternuma do otpusta iz bolnice (time of sternal closure to hospital discharge), dok je naš interval obuhvatio period od momenta dolaska u IUC i inicijalni EKG do otpusta iz bolnice. Preoperativno davanje BB bilo je slično u obje grupe i nije bilo povezano s nastankom POAF. Postojao je trend u smanjenju rizika za razvoj POAF kod pacijenata koji su dobijali lijek, ali ne i nakon prestanka davanja lijeka. Potencijalni benefit se gubio nakon 4-tog postoperativnog dana tako da je amiodaronom tretirana grupa imala više POAF od placebo grupe. Incidencija POAF u placebo grupe bila je 40.1% vs. 59.3% u amiodaronskoj grupi, $p<0.035$. Primarni ishod definirali su kao epizodu AF koja traje više od 30 minuta ili AF koja zahtijeva

urgentan tretman radi hemodinamskih posljedica ili simptoma. Ovako postavljena definicija može dijelom i objasniti zašto njihovi rezultati nisu pokazali smanjenje POAF u amiodaronskoj grupi. Trend veće učestalosti AF nakon 4-tog postoperativnog dana u amiodaronskoj grupi bio je udružen s 50% manjom učestalošću uzimanja betablokatora (BB) tog 4-tog dana u poređenju s placebo grupom. Ovo bi moglo upućivati na to da bi strategija postoperativnog davanja BB mogla biti potencijalno djelotovorna strategija profilakse. POAF se javila u prosjeku 2.29 dana postoperativno u placebo grupi, te 3.03 dana u amiodaronskoj grupi. U našoj studiji mi smo imali slično zapažanje da je pik incidence bio pomjeren na 3 postoperativni dan i smatramo da je to važno za bolesnike koji su najvulnerabilniji u tom ranom postoperativnom periodu. Kao posljedica niže frekvencije u amiodaronskoj grupi, upotreba privremenog pacemakera bila je dvosturko češća prvog postoperativnog dana. Starija dob, nedavni IM, angina, te upotereba Ca antagonista bili su udruženi s većom učestalošću POAF. Starija dob je registrirana kao snažan prediktivni faktor i u ranijim studijama. Pojava nedavnog IM korelira sa srčanim remodelingom i dilatacijom atrija, što je faktor rizika za AF. Davanje Ca antagonista je također opisano kao faktor povezan s češćim javljanjem POAF. Jedina značajna razlika u pre- i intra-operativnim parametrima odnosila se na vrijeme kardiopulmonalnog bajpasa i vremena ukrštenog klemovanja aorte. Ukupni CPB period izražen u minutama u amiodaronskoj grupi je 97 ± 32 odnosno 110 ± 37 placebo, $p=0.0426$. Aortic crossclamp vrijeme u minutama 73 ± 28 odnosno 85 ± 30 placebo, $p=0.0271$. Ova vremena uporediva su sa našim zapažanjem gdje smo također uočili značajnu razliku u oba ova parametra. Autori ovog istraživanja su zaključili da kod bolesnika koji su usmjereni na valvularnu hirurgiju strategija intravenskog davanja amiodarona perioperativno nije smanjila učestalost POAF. Nije bilo razlike u dužini hospitalizacije u ICU, kao ni u ukupnoj hospitalizaciji [108].

Ranije provedene presječne (opservacijske) studije ukazale su da su bolesnici koji su bili na prethodnoj terapiji sa statinima imali nižu učestalost POAF. Racional studije ARMYDA-3 zasnovan je na hipotezi da zapaljeni mehanizmi mogu biti uključeni u razvoj POAF. Statini, pored snižavanja LDL holesterola imaju i druge potentne pleiotropne efekte i mogu modulirati upalni odgovor, te eventualno smanjiti incidenciju atrijalne fibrilacije. Upotreba statina u postoperativnom periodu za sprečavanje disritmije dobila je novi podsticaj istraživanjem koje je Giuseppe Patti predstavio na Američkom koledžu za kardiologiju u martu 2006.godine.

Giuseppe Patti i sar. dizajnirali su prvu intervencijsku, RCT double blind, placebom kontroliranu studiju na uzorku od 200 bolesnika koji su usmjereni na bajpas operaciju ali imali su i 14 bolesnika sa operacijom na aortnoj valvuli i 2 bolesnika na mitralnoj valvuli (valve disease). Od 323 konsekutivna bolesnika koji su bili podvrgnuti kardijalnoj hirurgiji On-pump operativnom tehnikom, 123 bolesnika su isključeni (prvenstveno zbog "trenutne terapije statinima" ili ranije istorije atrijalne fibrilacije. Prema tome, 200 pacijenata je predstavljalo studijsku populaciju, od kojih su 99 bili randomizirani na placebo i 101 na atorvastatin u dozi od 40mg/d startan sedam dana prije planiranog zahvata, a trajala je sve do otpusta kući. Iz jedinice intenzivne njegе, bolesnici su nadzirani telemetrijski neprekidno najmanje 6 dana nakon operacije. Osim toga, svim bolesnicima je svakodnevno rađeno 12-kanalno EKG snimanje do otpusta iz bolnice. Primarni cilj bio je učestalost POAF. Pratili su dužinu boravka u bolnici te 30 dana nakon otpusta značajne štetne kardijalne i cerebrovaskularne događaje, između ostalog i postoperativne varijacije vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP). Perioperativna upotreba statina povezana je s povoljnim postoperativnim ishodom u kardiovaskularnim i nekardiovaskularnim uslovima, te ima posebnu prednost ako je primjenjena u kombinaciji s terapijom betablokatorima. Autori su zaključili da Atorvastatin uveden u terapiju preoperativno u dozi od 40 mg 7 dana prije operacije značajno smanjuje učestalost AF u odnosu na placebo 35(35%) u odnosu na 56 (57%), $p=0.003$. Stopa ovako zapažene POAF bila je relativno visoka i zbog definicije POAF, samo 5 minuta atrijalne fibrilacije bez obzira na simptome, zadovoljavalo je kriterijume krajnje tačke. Dužina boravka je bila duža u placebo nasuprot atorvastatinu ($6.9 +/- 1.4$ u odnosu na $6.3 +/- 1.2$ dana, $p=0.001$), a maksimalne koncentracije CRP bile su niže u bolesnika bez AF ($p=0.01$), bez obzira na pripadnost grupi. Incidencija značajnih štetnih srčanih i cerebrovaskularnih događaja u 30 dana bila je slična u ove dvije grupe. Vrijeme do pojave POAF se nije razlikovalo, 51 ± 15 h. nakon operacije u atorvastatin grupi i 50 ± 17 h. nakon operacije u placebo grupi ($p=0.59$). Intravenskim infuzijama amiodarona obnovljena je normalna aktivnost srca (sinus ritam) kod svih bolesnika koji su razvili poremećaj ritma. Tokom prvog mjeseca praćenja svi bolesnici su ostali u normalnom sinusnom ritmu. Kaplan-Majer krivulje pokazuju značajno bolju funkciju bez fibrilacije atrija 30 dana nakon operacije u grupi tretmana atorvastatinom u odnosu na placebo. 59 bolesnika (60%) iz placebo grupe imalo je u svojoj konkomitantnoj terapiji BB tako da se tih 59 bolesnika može uporediti sa našom grupom tretirana samo betablokatorom. U atorvastatinom tretiranoj grupi ARMYDA-3 studije 73 bolesnika (72%) je u svojoj

konkomitantnoj terapiji imalo betablokator te se mogu porediti sa našom grupom koja je tretirana kombinacijom BB+S. Klinički benefit davanja statina preoperativno bio je kvalitativno sličan našem zapažanju. Međutim, prilikom razmatranja rezultata ARMYDA-3 sudije važno je da razumijemo ograničenja njihove metodologije koji mogu oslabiti izvedene zaključake. Postoji statistički nevažan veći broj bolesnika koji su usmjereni na valvularne operacije upravo u placebo grupi (25% u odnosu na 16%). Studija jasno pokazuje vezu između upotrebe visokih doza statina i smanjenja POAF. Međutim, zaključak da su statini spriječili POAF atenuiran je imajući u vidu primjenjenu metodologiju i veći udio betablokatora u tretiranoj grupi. Iako uočena razlika u terapiji betablokatorima nije značajna u formalnom statističkom smislu (72% vs 60%, $p=0.08$), veća upotreba betablokatora u atorvastatinom tretiranoj grupi ovde bi mogao biti potencijalno značajan konfauder za izvođenje pravilnog zaključka o izoliranom uticaju statina na primarni događaj. S druge strane, moguće su bile razlike i u varijablama koje nisu opisane, kao što je veličina lijevog atrija koji je u valvularnoj bolesti izvjesnije da bude dilatiran. Također, postoji statistički nevažan veći broj pacijenata koji usmjereni za valvularne operacije upravo u placebo grupi 25% u odnosu na 16% valvularnih operacija u tretiranoj grupi. Možda je ta činjenica uticala na razliku od 21 bolesnika više u primarnom događaju u placebo grupi (35 bolesnika ili 35% u odnosu na 56 bolesnika ili 57%, $p=0.003$). Prezentiran rezultat ARMYDA-3 studije u atorvastatinom tretiranoj grupi uporediv je sa rezultatom našeg istraživanja. Parametri o individualnim karakteristikama ispitanika i klinička pozadina naše dvije studije su bili slični. Mi smo u grupi koja je bila tretirana kombinacijom BB+S zapazili učestalost POAF 33.75%, dok je rezultat u njihovoj placebo grupi 56% (bez atorvastatina ali sa betablokatorom u konkomitantnoj terapiji) očekivano veći nego što smo mi zabilježili u grupi našeg komparatora (grupa BB) iz razloga što je placebo grupa u ARMYDA-3 studiji imala starije bolesnike visokog rizika, usmerene na kombinovanu kardijalnu hirurgiju (CABG+VS) gdje je očekivana učestalost POAF i do 60% u ranije spomenutim izvještajima [126].

Bolesnici koji su usmjereni na kardijalnu hirurgiju iz tri randomizirane kontrolirane studije za supresiju postoperativne atrijalne fibrilacije sa akronimom AFIST I, II, III, procijenjeni su u prospektivnoj observacijskoj studiji koju su proveli Kirkeith Lertsburapa i saradnici 2008.godine. AFIST I je bila randomizirana, dvostruka slijepa, placebo kontrolirana studija koje je procijenila učinak oralnog amiodarona ili placebo na incidenciju POAF ($n = 217$). Bolesnici su prije operacije primili i.v. amiodarona ili

placebo [127]. AFIST II je faktorijalna studija koja se bavila procjenom učinak 2 aktivne terapije (amiodaron i atrijalna septalna stimulacija) na incidenciju POAF ($n = 160$). Bolesnici su prvobitno randomizirani na amiodaron ili placebo, a zatim randomizirani na atrijalnu septalnu stimulaciju ili bez stimulacije. AFIST III je bila randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je procijenilo učinak aortalnih masnih naslaga na incidenciju POAF ($n = 178$) kod bolesnika koji su prvi put podvrgnuti bajpas operaciji. Kirkeith Lertsburapa i saradnici nastojali su da utvrde može li preoperativna upotreba statina smanjiti incidenciju POAF u populaciji koja je već imala visoku pozadinsku upotrebu betablokatora (86.4%) i znatnu upotrebu profilaktičkog amiodarona (43.5%). Analizom podskupina ispitivali su uticaj različitih doza statina na suzbijanje POAF. Statini su prevedeni u atorvastatin ekvivalentne koristeći slijedeće transformacije: atorvastatin 10mg = simvastatin 5-20mg, lovastatin 10-40mg, pravastatin 10-40mg, fluvastatin 20-80mg ili cerivastatin 0.1-0.4 mg; atorvastatin 20mg = simvastatin 40mg, pravastatin 80mg; rosuvastatin 5mg ili cerivastatin 0.8mg; atorvastatin 40mg = simvastatin 80mg ili rosuvastatin 10mg; atorvastatin 80mg = rosuvastatin 20mg. Ukupno je evaluirano 555 bolesnika od kojih 331 (59.6%) imalo statin prije operacije i 224 (40.4%) nije bilo na statinu. Ispitivana populacija imala je prosječnu dob 67.8 ± 8.6 godina i bila je značajno starija od našeg uzorka gdje je prosječna dob iznosila 62.98 ± 8.53 godine. 6.1% imalo je raniju AF, 12.6% imalo je ranije zatajenje srca (HF), 84.0% je primalo postoperativnu betablokadu, a 44.1% je primalo i profilaktički amiodaron. Jedina uporediva serija bolesnika je populacija iz AFIST I studije, koji su u ukupnoj populaciji participirali sa 30% u statinskoj grupi i 52.8% u Ne-statinskoj grupi. Betablokator u ranjoj terapiji u grupi bez statina imalo je 80.4% odnosno 86.4% u statinskoj grupi. S obzirom na ovo njihova populacija se djelimično može uporebiti sa naše dvije grupe. Naša komparator grupa tretirana samo BB odgovara njihovoj Ne-statinskoj grupi, a naša treća tretirana grupa BB+S odgovarala bi njihovoj statinskoj grupi. U toj izrazito heterogenoj populaciji, sa brojnim metodološkim ograničenjima, autori su izvjestili da statini u višim dozama imaju veći preventivni učinak, dok statini niske doze ne utiču značajno na POAF. Primarni ishod (POAF) ipak nismo isto definisali iz razloga što smo imali različito vrijeme praćenja bolesnika. Primarni ishod je postoperativni razvoj $AF \geq 5$ minuta trajanja unutar 30 dana nakon operacije srca, dok smo se mi ograničili i fokusirali na primarni ishod kao bilo koja $AF \geq 5$ minuta trajanja sve do momenta otpusta iz bolnice. Uzimajući u obzir samo participante u AFIST I studiji, bez POAF bilo je 153 (40.2%), dok je POAF razvilo 64 (36.8%), $p=0.45$. U odnosu na naše zapažanje, incidencija POAF u našoj grupi

kombinovanog tretmana BB+S je 33.75% i nije se značajno razlikovala od grupe tretirana samo BB gdje je incidenca bila 31.25%. Iz analize subgrupa prema dozama statina, doze ekvivalentne ≥ 40 mg atorvastatina dnevno rezultirale su najvećim smanjenjem učestalosti POAF (smanjenje 55%) u poređenju s dozom 20-40 mg, uz to, bolesnici koji su dobijali ≤ 20 mg atorvastatina (n=144) imali su 40% sniženje POAF u poređenju s onima koji su dobivali niže ekvivalentne doze statina, ili ga uopšte nisu dobivali. Ako se ovi pacijenti koji su dobivali ekvivalent od barem 20 mg atorvastatina dnevno porede s onima koji su dobivali manje doze statina, zabilježena je nesignifikantna 29% redukcija pojave POAF (odds ratio 0.71; 95% CI: 0.41-1,25).

U retrospectivnoj studiji koju su uradili Salim Virani i sar. 2008.godine nije uočena povezanost preoperativnog davanja statina i POAF u velikoj kohorti (4044) bolesnika podvrgnutih standardnim kardiohirurškim zahvatima. Osim bajpas operacija uz upotrebu kardiopulmonalnog bajpasa CPB (On-pump), ovaj uzorak uključuje i izoliranu valvularnu hirurgiju i kombinovanu operaciju (CABG+VS). S obzirom na vrijednost istisne frakcije analizirane su dvije subgrupe bolesnika, EFLV $>35\%$ i EFLV $\geq 35\%$. U njihovoј posmatranoj populaciji 12% bolesnika je imalo EFLV $<35\%$. Statinska terapija uključivala je različite doze nekoliko statina: atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin i simvastatin. POAF su definisali kao bilo koja AF tokom indeksne hospitalizacije do otpusta iz bolnice. Od 4640 bolesnika podvrgnutih kardiohirurškom zahvatu, 13% je isključeno iz analize radi anamnestičkog podatka o ranijoj hroničnoj ili paroksizmalnoj AF. Osim kontraverznih stavova kada su u pitanju doze i vrsta statina, prilikom poređenja rezultati razičitih istraživanja treba imati u vidu da patofiziologija nastanka poremećaja srčanog ritma po tipu AF može biti drugačija kod bolesnika operisanih zbog ishemiske bolesti srca ili kod valvularne bolesti srca. Od 4044 preostala 66% bolesnika je imalo samo CABG, 25% samo valvularnu operaciju, a 9% i jedno i drugo. 52% je primilo statin preoperativno, 48% nije. U retrospektivnoj analizi ove kohorte preoperativno davanje statina "nije dovelo do smanjenja incidencije POAF" u bolesnika podvrgnutih kardiohirurškom zahvatu, uključujući i bolesnike sa teškom sistolnom disfunkcijom LV. U grupi premediciranoj statinom bilo je značajno više muškaraca, starijih pacijenata, a bila je i veća prevalencija hipertenzije, DM, nestabilne angine, prethodnog MI, pušenja, HLP, periferne vaskularne bolesti, debljine, te ranije TIA, ali i manja incidencija reumatske bolesti srca, plućne bolesti, te pacijenata u NYHA III i IV stadiju simptoma. Bolesnici u statinskoj grupi primali su BB više nego pacijenti

u kontrolnoj grupi (58% vs 41%), a imali su i tendenciju kraćeg vremena aortne cross clamp, te kraće trajanje CABG operacije. U čitavoj kohorti 1270 pacijenata (31.4%) imalo je POAF, po 31.4% u obje grupe. Negativan rezultat ove kohorte također je važan za kliničare, jer pokazuje da možda i nema pozitivnog efekta preoperativnog davanja visokih doza statina, te da statinska terapija može biti ujedno i prekinuta na nekoliko dana odmah nakon operacije, te nastavljena nakon zahvata. Iako se nešte studije metodološki zanačajno rezlikuju statinska grupa koja je u 58% slučajeva primala preoperativno i BB mogla bi se uporediti sa našom trećom grupom kombinovanog tretmana BB+S, dok njihova Ne-statinska grupa u ranjoj konkomitantnoj terapiji u 41% slučajeva imala je pridružen BB te bi je mogli dovesti u vezu sa našom komparator grupom tretirana samo BB. U našem istraživanju primarni događaj POAF zabilježen u ove dvije grupe je sličan. U grupi tretirana samo BB učestalost POAF je bila 31.25% odnosno 33.75% u grupi kombinovanog tretmana BB+S.

Song i saradnici su 2008.godine istraživala učinak pretretmana atorvastatinom na incidenciju POAF nakon elektivne Off-pump CABG operacije. Rezultati te studije pokazuju da je incidencija POAF poslije CABG i dalje visoka čak i kada se koristi Off-pump operativna tehnika i javila se kod 20.2% ispitanika. U studiji Songa i sar. svi bolesnici (n=124) su operirani pomoću tehnike na kucajućem srcu, dakle uključeni su samo bolesnici sa Off-pump hirurškim zahvatom, koja je ujedno poželjna metoda operacije u mnogim centrima. Pretretman sa atorvastatinom 20 mg/dan, startan je tri dana prije operacije, kod bolesnika bez istorije AF. Nije bilo značajne razlike u baznim karakteristikama i postoperativnim varijablama između posmatranih grupa. Konkomitantna terapija BB također je bila ujednačena u obje grupe. U grupi tretiranoj atorvastatinom 73% bolesnika je ujedno uzimalo i BB, a 69% bolesnika iz njihove kontrolne grupe u konkomitantnoj terapiji je imalo BB te odgovaraju našoj grupi komparatora (tretman samo BB). Primarni događaj je bila POAF definisana kao bilo koja dokumentovana AF \geq 5 minuta trajanja detektovana telemetrijom i dodatnim EKG-om tokom bolničkog liječenja i u periodu od 30 dana postoperativnog praćenja. Rezultati njihove studije pokazali su da profilaktičko davanje kratkog režima atorvastatina značajno reducira incidenciju POAF. Ukupna zapažena incidencija POAF u njihovom istraživanju je 25/124 odnosno 20.2% nakon Off-pump CABG. Distribucija početka POAF tokom postoperativnog perioda pokazala je medijan od 47 sati (drugi postoperativni dan). Medijan vremena u našem zapažanju u grupi kombinovanog

tretmana BB+S je sličan ovome i iznosi 45.25 h. Bolesnici sa POAF imali su značajno duži postoperativni boravak od onih koji nisu razvili POAF. U istraživanju Songa i sar. frevencija POAF u atorvastatinskoj grupi bila je značajno niža nego u kontrolnoj grupi 13% vs 27%, $p<0.040$. POAF se javljala u prosjeku 63 sata nakon operacije u atorvastatinskoj grupi, te 58 sati u kontrolnoj grupi. Trajanje epizoda bilo je slično. Među 25 bolesnika koji su razvili POAF 15 bolesnika je vraćeno u sinusni ritam i.v. davanjem amiodarona, dok su 4 bolesnika zahtijevala elektrokardioverziju zbog hemodinamske nestabilnosti. Kod 6 bolesnika nije se uspio uspostaviti sinusni ritam. Pojava velikih neželjenih kardioloških i cerebrovaskularnih događaja bila je slična u obje grupe. Ni u jednoj grupi nije bilo smrtnih ishoda kardiovaskularnih uzroka. Postojao je trend češćeg javljanja perzistentne AF prvih 30 dana u kontrolnoj grupi, ali to nije bilo statistički značajno (8% u kontrolnoj, 2% u atorvastatinskoj, $p=0.9$). Najzad, iako su ovi rezultati dobijeni od koronarnih bolesnika sa umjerenim rizikom, bez istorije AF i teške valvularne bolesti srca, ne treba ih direktno ekstrapolirati na populaciju sa drugaćijim bazičnim profilom rizika. U našem uzorku uglavnom je preferirana On-pump operativna tehnika bilo kao inicijalna strategija ili nužna promjena odabrane off-pump strategije u slučaju specifične situacije. Bez tzv. kardiopulmonalnog bajpasa Off-pump tehnikom u našem uzorku urađeno je samo 51 (22.27%) bolesnik, dok je 172 (77.33%) bilo operisano On-pump uz pomoć uređaja srce-pluća. Našom analizom nismo utvrdili značajnu povezanost tipa operacije i POAF tj. ishodom od našeg interesa ($p=0.854$). Incidencija POAF u našem istraživanju u grupi tretiranoj BB+S 33.75% dok je u grupi komparatora tretirana samo BB incidencija bila 31.25%. U zaključku svoje studije Song i sar. navode da je prethodno liječenje sa atorvastatinom 20 mg/d, startan 3 dana prije operacije, kod bolesnika koji su bili podvrgnuti Off-pump CABG bilo primjenljivo u smanjenju incidencije POAF.

Antonios Kourliouros i sar. 2011.g. su ispitivali učinak intenzivne profilakse visokim dozama atorvastatina 80 mg. u odnosu na nastavak uobičajene doze atorvastatina u prevenciji POAF. Ciljna populacija bili su koronarni bolesnici usmjereni za CABG i bolesnici usmjereni na aortalnu valvularnu hirurgiju ali koji nisu imali ranije pojave atrijalne fibrilacije i bolesnici koji ranije nisu imali intenzivnu terapiju statinima (atorvastatin 40-80 mg. ili simvastatin 80 mg.). Od 102 uključena bolesnika 53 su randomizirani na 10 mg. atorvastatinu a 49 bolesnika na 80 mg. atorvastatinu. Primarni događaj autori su definisali kao bilo koja AF \geq 5 minuta trajanja detektovana na monitoru u periodu postoperativnog praćenja do otpusta iz bolnice. POAF se javila kod 33 (32.4%)

bolesnika. Nije bilo značajnih razlika u demografskim podacima, istoriji bolesti ili intraoperativnim varijablama između grupa, uz izuzetak veće upotrebe betablokatora (BB) u grupi atorvastatina 10 mg (75% vs 53%, p<0.002) i prethodno doživljenog miokardijalnog infarkta (MI: 62% vs 42%, p<0.049). Incidencija POAF bila je niža u grupi tretmana od 80 mg. atorvastatina u poređenju s grupom od 10 mg. atorvastatina, ali ova razlika nije dosegla statističku značajnost (29% vs 36%, p<0.43). Autori su stoga zaključili da atorvastatin visokih doza 7 dana prije operacije srca (CABG, aortic valve surgery) nije donio značajno smanjenje POAF u poređenju sa režimom niskih doza atorvastatina.

Zhe Zheng i saradnici 2016 godine su predstavili svoju studiju sa akronimom STICS (Statin Therapy in Cardiac Surgery), koje je imalo za cilj dati jasnije dokaze o učincima perioperativne statinske terapije na postoperativne komplikacije. Proveli su RCT, double blind, placebom kontroliranu studiju na uzorku od 1922 podobna bolesnika usmjerenih na bajpas operaciju, zamjenu aortne valvule ili kombiniranu kardijalnu hirurgiju CABG+AVR. Ranije korištena bilo koja terapija statinima bila je zustavljena, a bolesnici su randomizirani na rosuvastatin u dozi od 20 mg. ili placebo sa startanjem terapije 8 dana prije operacije sa nastavkom 5 dana nakon operacije. Primarni događaj POAF definisana kao svaka AF \geq 5 minuta trajanja praćena tokom 5 postoperativnih dana zabilježena na holter EKG monitoringu. Osim toga primarni ishod bila je i perioperacijska ozljeda mokarda procjenjena serijskim mjeranjima koncentracija srčanog troponina I. Istraživačka populacija se razlikovala od naše jer je uključila 12.2% bolesnika koji su imali valvularnu hirurgiju. Ipak, i u ovakvoj istraživačkoj postavci najviše je bilo bolesnika koji su imali izoliranu bajpas operaciju (CABG). U grupi randomiziranih na rosuvastatin takvih je bilo 832 bolesnika (86.7%) odnosno 838 (87.1%) bajpas operacija iz placebo grupe. Konkomitantnu terapiju betablokatorima imalo je 84.7% u tretiranoj grupi odnosno 83.6% u placebo grupi. S tim u vezi placebo grupa odgovarala bi našem komparatoru grupi BB, a njihova tretirana grupa rosuvastatinom odgovarala bi našoj grupi kombinovanog tretmana BB+S. Starosna dob u obje ove grupe bila je mlađa u odnosu na naš uzorak ali i uključni kriterij za dob u ovoj studiji bila je dob \geq 18 godina, a u našoj \geq 40 g. Također, kada je u pitanju operativna tehnika u ovoj studiji je bilo značajno više Off-pump operacija u obje grupe (44%) u odnosu na našu seriju gdje je udio Off-pump CABG operacija znatno manji (22.7% ukupno) odnosno svega 8% off-pump operacija imali smo u grupi BB+S. Autori Zhe Zheng i sar. izvjestili su da rosuvastatin

nema značajan učinak tj. nije bio povezan s nižom incidencijom POAF u usporedbi s placeboom. 203 bolesnika (21.1%) u grupi tretiranoj 20 mg. rosuvastatina i 197 (20.5%) u placebo grupi imalo je postoperativnu fibrilaciju atrija (omjer vjerojatnosti 1.04, 95% interval pouzdanosti CI:0.84-1.30, $p=0.72$). Također, perioperativna terapija statinom nije spriječila perioperativno oštećenje miokarda. Koncentracije troponina između grupa u ponavljanom mjerenu se nisu značajno razlikovale ($p=0.66$). Međutim, vrijednosti kreatinina u bazalnom i ponavljanom mjerenu značajno su se razlikovale što sugerise na moguć štetan uticaj rosuvastatina na funkciju bubrega. Ta razlika u koncentracijama kreatinina između grupa održavala se pet dana nakon operacije. Međutim, meta-analiza Michelle Lewicki iz 2015 godine koja je uključila pet istraživanja o akutnim ozljedima bubrega nakon operacije srca sa ukupno 467 bolesnika nije ukazala na bilo koji negativan učinak terapije statinima [128].

7 LIMITACIJE

1. Istraživanje nije RCT sa totalno slijepom kontrolom, komparator je tableta originalnog oblika, tj. nije placebo. Ljekari studijskog tima i bolesnici u vrijeme prehospitalne profilakse nisu znali kome je dodijeljen studijski lijek, a kome komparator ("standard-of-treatment"). Jedina osoba koja je znala koji je lijek dodijeljen bolesniku je naša magistra farmacije (Dž.M.), ali ona nije bila u kontaktu s bolesnicima. Lijek je izdavala odgovornoj sestri koja bi potom lijekove uručila bolesniku upakovane u iste papirnate kesice. Stoga, ne možemo sa sigurnoću tvrditi da nije bilo slabog pridržavanja ili odstupanja od protokola profilaktičkog liječenja.
2. Nije bilo verifikacije terapijske komplijanse, stoga je ograničenje ove studije nesigurna terapijska komplijansa u preoperativnoj primjeni dodijeljenog tretmana. Razlog slabije komplijanse dijelom je i u kasnom javljanju tj. pozivanju bolesnika na operaciju bez dovoljno vremena za provođenje profilakse. Neki bolesnici su i po nekoliko mjeseci čekali na termin operacije. Također, aktivnosti vezane za otkrivanje, razumijevanje i procjenu neželjenih dejstava lijekova ili drugih problema vezanih za njihovu primjenu nisu bile u fokusu ovog istraživanja te su podaci skromni za ozbiljniju analizu. Buduća istraživanja to moraju uzeti u obzir i razraditi modele bolje prehospitalne terapijske komplijanse.
3. Naša analiza frekvencije pulsa na prijemu u odnosu na prehospitalni start POAF sugerira da je terapijska komplijansa bolesnika za ordiniranu terapiju ipak bila zadovoljavajuća budući da нико nije imao frekvenciju pulsa preko 100/min.
4. Metod detekcije primarnog događaja je telemetrija sa vizulanim prikazom na monitor. Za upotrebu kontinuiranog Holter-a u ovom istraživanju nismo se odlučili zbog udobnosti operisanih bolesnika i malog broja aparata.

8 ZAKLJUČCI

1. Dužina hospitalizacije značajno je duža kod bolesnika koji razviju postoperativnu atrijalnu fibrilaciju uključujući ujedno i duži boravak u jedinici intenzivne njege.
2. Kombinovana terapija BB+Amiodaron značajno smanjuje incidencu POAF u populaciji bolesnika podvrgnutih bajpas operaciji. Dobijena p-vrijednost Hikvadratom oslikava našu sigurnost da efekat razlike između randomiziranih grupa postoji.
3. Najveća redukcija POAF u odnosu na komparator bila je u grupi tretiranoj kombinacijom BB+Amiodaron, tu je ujedno i najveća redukcije frekvencije pulsa.
4. Kombinirana terapija BB+Amiodaron smanjila je i "rano" pojavljivanje atrijalne fibrilacije, vrijeme do razvoja POAF u grupi tretiranoj kombinacijom BB+Amiodaron je najduže, a "peak incidence" pomjerен je sa drugog na treći postoperativni dan kada je operisani bolesnik klinički znatno stabilniji.
5. Profilaksa POAF trebala bi biti zajednički vođena od strane interventnog kardiologa (koji postavlja indikaciju za hiruršku revaskularizaciju, klasificira bolesnike prema riziku i uvodi inicijalni tretman) i kardiologa ili nadležnog interniste (porodičnog doktora) iz primarne zdravstvene zaštite koji mogu uvesti i učvrstiti terapijsku komplijansu za odabranu terapijsku strategiju.
6. Kumulativna incidencija POAF i dalje je prilično visoka, a to nalaže iznalaženje boljih profilaktičkih mjera.

9 LITERATURA

1. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. Vol. 29, Texas Heart Institute journal from the Texas Heart Institute of St Lukes Episcopal Hospital Texas Childrens Hospital. 2002. p. 164–71.
2. Jones EL, Weintraub WS, Craver JM, Guyton RA, Cohen CL. Coronary bypass surgery: is the operation different today? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:108–15.
3. Miodrag O, Vladimir K, Branko B. Kardiologija. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. 812 p.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Vol. 18, Europace. 2016.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen K a, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):e101–98.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199–267.
7. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–53.
8. Suresh G Nair. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2010;13:3.
9. Alqahtani A a R. Atrial fibrillation post cardiac surgery trends toward management. *Heart Views*. 2010;11(2):57–63.
10. Omae T, Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation. Vol. 26, *Journal of Anesthesia*. 2012. p. 429–37.
11. Omae T, Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation. *J Anesth*. 2012;26(3):429–37.
12. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2005;143:326–7.
13. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):559–70.
14. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 3;43(5):742–8.
15. Kaw R, Hernandez A V, Masood I, Gillinov a M, Saliba W, Blackstone EH. Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(5):1305–12.

16. Phan K, Ha HSK, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2015 Dec 1;48(6):817–24.
17. Patel D, Gillinov MA, Natale A. Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: Where are we now? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:281–91.
18. Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:628–33.
19. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94:390–7.
20. Rostagno C. Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Surgical Revascularization: An Update on Pharmacologic Prophylaxis. Vol. 10, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012. p. 325–38.
21. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:793–801.
22. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis D. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:121.
23. Haan CK, Geraci SA. Role of amiodarone in reducing atrial fibrillation after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1665–9.
24. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Eur Eur pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work groups Card pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2012;14:159–74.
25. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong X-Q, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354:2677–88.
26. Tsai C-T, Lai L-P, Hwang J-J, Lin J-L, Chiang F-T. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:241–50.
27. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni A Pietro, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:1606–17.
28. Adam O, Frost G, Custodis F, Sussman MA, Schäfers H-J, Böhm M, et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:359–67.
29. Mostafa A, El-Haddad MA, Shenoy M, Tuliani T. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery. *Avicenna J Med.* 2012 Jan;2(3):65–70.
30. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar;57(11).
31. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, et al. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Clinical Update on Mechanisms and Prophylactic Strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Jun;29(3):806–16.
32. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and

- therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1012–9.
33. Haghjoo M, Basiri H, Salek M, Sadr-Ameli MA, Kargar F, Raissi K, et al. Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:94–101.
 34. Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest.* 2005;128:56S–60S.
 35. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. In: Whitlock RP, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. CD003611.
 36. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef S, Comm EAG. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Am J Cardiol.* 2006;30:20D–24D.
 37. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane database Syst Rev Online.* 2013;CD003611.pub3.
 38. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):e153–93.
 39. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:1061–73.
 40. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama J Am Med Assoc.* 2004;291:1720–9.
 41. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Predictors, Outcomes, and Resource Utilization. *JAMA.* 1996;276:300–6.
 42. Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, Hosseini S, Givtaj N, Ghafarinejad MH, et al. Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol. *Hear Rhythm Off J Hear Rhythm Soc.* 2007;4:1170–4.
 43. Acikel S, Bozbas H, Gultekin B, Aydinalp A, Saritas B, Bal U, et al. Comparison of the efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2008;126:108–13.
 44. Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, Hosseini S, Givtaj N, Ghafarinejad MH, et al. Optimal β -blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: Carvedilol versus metoprolol. *Hear Rhythm.* 2007 Sep;4(9):1170–4.
 45. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation.* 2002;106:75–80.
 46. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:2846–57.

47. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane database Syst Rev Online*. 2004;106:CD003611.
48. Jideus L. Tachyarrhythmias and triggering factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4):1064–9.
49. Davis EM, Packard KA, Hilleman DE. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010;30:749, 274e–318e.
50. Giri S, White CM, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Ital Hear J Suppl Off J Ital Fed Cardiol*. 2001;2:830–6.
51. Auer J, Weber T, Berent R, Eber B. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies. *Eur Heart J*. 2004;30:410–25.
52. Baker WL, White CM. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *Ann Pharmacother*. 2007;41:587–98.
53. Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Eur Eur pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work groups Card pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011;13:1368–74.
54. Curtis AB. Update on the clinical management of atrial fibrillation: guidelines and beyond. *Postgrad Med*. 2011;123:7–20.
55. Haitsma DB, De Groot NMS, Jordaeins L. Antiarrhythmic drugs management in patients with atrial fibrillation: the new guidelines. *Minerva Cardioangiolog*. 2011;59:187–95.
56. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J Off J Japanese Circ Soc*. 2011;52:103–6.
57. James PR, Barrera Groba C. Intravenous amiodarone in intensive care: time for a reappraisal? Vol. 26, *Intensive Care Medicine*. 2000. p. 1433.
58. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125–36.
59. Moro C, Hernández-Madrid A, Matía R. Non-antiarrhythmic drugs to prevent atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc drugs drugs devices other Interv*. 2004;1:516–8.
60. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3542–8.
61. Hadi HA, Mahmeed W Al, Suwaidi J Al, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(3):533–51.
62. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, et al. Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among patients with angiographically significant coronary

- disease. *Circulation*. 2003;107:258–63.
63. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. Vol. 107, *Circulation*. 2003.
64. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, Ambrosio D, Covino E, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing. *Contin Med Educ*. 2006;3:1455–61.
65. Liakopoulos OJ, Choi Y-H, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(3):678–686.e1.
66. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di SG. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004;110:674–8.
67. Wang C-Y, Liu P-Y, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):37–44.
68. Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agrò F, et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):660–7.
69. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006;48(4):854–906. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970601816X>
70. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 21];130(23). Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/130/23/e199>
71. Solomon AJ, Greenberg MD, Kilborn MJ, Katz NM. Amiodarone versus a beta-blocker to prevent atrial fibrillation after cardiovascular surgery. Vol. 142, *American Heart Journal*. 2001.
72. Acock AC. A Gentle Introduction to Stata, Fifth Edition. Fifth. Texas: Stata Press; 2016. 546 p.
73. Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, et al. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001. (Libri medicorum).
74. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720–9.
75. World Health Organisation. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization. 1992.
76. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219–27.
77. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219–27.

78. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1999;16(9–13).
79. University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences UK. Gregory Y H Lip [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 29]. Available from: <http://www.birmingham.ac.uk/staff/profiles/cardiovascular-sciences/Lip-Gregory.aspx>
80. Petz B, Kolesarić V, Ivanec D. Petzova statistika: osnovne statističke metode za nematematičare. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2012.
81. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
82. Fajgelj S. Metode istraživanja ponašanja. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2007.
83. Kleinbaum DGD, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition (Statistics for Biology and Health). *Biometrical Journal.* 2011. 715 p.
84. Tenjovic L. Mala reforma u statističkoj analizi podataka u psihologiji: malo p nije dovoljno, potrebna je i veličina efekta. *2011;4(4):317–33.*
85. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2–18.
86. Gerhan D. Statistical significance - How it signifies in statistics reference. *Ref User Serv Q.* 2001;40:361–74.
87. Ellis PD. Effect sizes and the interpretation of research results in international business. *J Int Bus Stud.* 2010;41(9):1581–8.
88. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al. Vernakalant Hydrochloride for the Rapid Conversion of Atrial Fibrillation After Cardiac SurgeryCLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2(6).
89. Camm JA. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2012;
90. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38).
91. Silva RG da, Lima GG de, Guerra N, Bigolin AV, Petersen LC. Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 25(2).
92. Bert AA, Reinert SE, Singh AK. A β-blocker, not magnesium, is effective prophylaxis for atrial tachyarrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Apr;15(2):204–9.
93. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: Efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: A meta-analysis of latest randomized controlled trials. Vol. 18, *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2013.
94. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and Route of Amiodarone for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Network Regression Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013 Aug;36(8):1017–23.
95. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2016 May 5;374(18):1744–53.
96. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH.

- Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013 Feb;95(2):533–41.
97. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al. Colchicine for Prevention of Postpericardiotomy Syndrome and Postoperative Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2014 Sep 10;312(10):1016.
 98. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Feb;25(1):156–65.
 99. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol.* 2012 Mar;28(2):125–36.
 100. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec;64(21):e1–76.
 101. Imren Y, Benson AA, Zor H, Tasoglu I, Ereren E, Sinci V, et al. Preoperative beta-blocker use reduces atrial fibrillation in off-pump coronary bypass surgery. *ANZ J Surg.* 2007;77(6):429–32.
 102. Maras D, Bosković SD, Popović Z, Nesković AN, Kovacević S, Otasević P, et al. Single-day loading dose of oral amiodarone for the prevention of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Vol. 141, American Heart Journal. 2001.
 103. Solomon AJ, Greenberg MD, Kilborn MJ, Katz NM. Amiodarone versus a β-blocker to prevent atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am Heart J.* 2001 Nov;142(5).
 104. Lee S-H, Chang C-M, Lu M-J, Lee R-J, Cheng J-J, Hung C-R, et al. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000 Jul;70(1):157–61.
 105. Budeus M, Hennersdorf M, Perings S, Röhlen S, Schnitzler S, Felix O, et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary bypass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J.* 2006 Jun 7;27(13):1584–91.
 106. Zebis LR, Christensen TD, Thomsen HF, Mikkelsen MM, Folkersen L, Sørensen HT, et al. Practical regimen for amiodarone use in preventing postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1326–31.
 107. Obrenovic-Kircanski B, Orbovic B, Vranes M, Parapid B, Kovacevic-Kostic N, Velinovic M, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: Possibilities of prevention. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(7–8):521–7.
 108. Beaulieu Y, Denault AY, Couture P, Roy D, Talajic M, O'Meara E, et al. Perioperative intravenous amiodarone does not reduce the burden of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac valvular surgery. *Anesthesiology.* 2010;112(1):128–37.
 109. Zeinah M, Elghanam M, Benedetto U. Which beta-blocker should be used for the prevention of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery? A multi-treatment benefit-risk meta-analysis. *Egypt Hear J.* 2016 Jun;68(2):89–96.
 110. Halonen J, Loponen P, Järvinen O, Karjalainen J, Parviainen I, Halonen P, et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(11):703–9.

111. Tokmakoglu H, Kandemir O, Gunaydin S, Catav Z, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Amiodarone versus digoxin and metoprolol combination for the prevention of postcoronary bypass atrial fibrillation. Vol. 21, European journal of cardiothoracic surgery official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery. 2002.
112. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng C-K, et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4):636–43.
113. Halonen J, Hakala T, Auvinen T, Karjalainen J, Turpeinen A, Uusaro A, et al. Intravenous Administration of Metoprolol Is More Effective Than Oral Administration in the Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation.* 2006 Jul 4;114.
114. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4).
115. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2194–9.
116. Sleilaty G, Madi-Jebara S, Yazigi A, Haddad F, Hayeck G, Rassi I El, et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized trial. *Int J Cardiol.* 2008 Oct 2;137(2):116–22.
117. Sezai A, Minami K, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, et al. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: New evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jun;141(6):1478–87.
118. Lanza LA, Visbal AI, DeValeria PA, Zinsmeister AR, Diehl NN, Trastek VF. Low-dose oral amiodarone prophylaxis reduces atrial fibrillation after pulmonary resection. Vol. 75, *The Annals of Thoracic Surgery.* 2003.
119. Saltman AE. Is it time to choose amiodarone for postoperative atrial fibrillation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1202–3.
120. Yagdi T, Nalbantgil S, Ayik F, Apaydin A, Islamoglu F, Posacioglu H, et al. Amiodarone reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1420–5.
121. DiDomenico RJ. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):728–40.
122. Mitchell LB, Exner D V, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *Jama J Am Med Assoc.* 2005;294:3093–100.
123. Riber LP. Atrial Fibrillation Predicts Worse Long Time Prognosis after CABG—A 6-Year Survival Analysis. *Open J Thorac Surg.* 2012;2:18–22.
124. Alcalde RV, Guaragna JC, Bodanese LC, Castro I, Sussenbach E, Noer R, et al. High dose of amiodarone in a short-term period reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation and atrial flutter. *Arq Bras Cardiol.* 2006

- Sep;87(3):236–40.
- 125. Alves RJ, Geovanini GR, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Prevention of atrial fibrillation with moderate doses of amiodarone in the postoperative period of cardiac surgery is safe and effective in patients with high risk for developing this arrhythmia. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Jul;89(1):22–7.
 - 126. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1455–61.
 - 127. Giri S, White CM, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9259):830–6.
 - 128. Lewicki M, Ng I, Schneider AG. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. In: Lewicki M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

Lista skraćenica

AF-atrial fibrillation

AHA/ACC - American Heart Association / American College of Cardiology

AOX-Aortic cross-clamp time

BMI - body mass index

CABG - coronary Artery Bypass Grafting

CI confidence interval

CRP - C-reactive protein

COPD - chronic obstructive pulmonary disease

CPB - cardiopulmonary bypass duration

DM - diabetes mellitus

DDLV - diastolic dysfunction left ventricular

DBP - diastolic blood pressure

ECG electrocardiogram/electrocardiography

ESC European Society of Cardiology

HF heart failure

HLV - left ventricular hypertrophy

HLP – hypercholesterolemia

HR hazard ratio

IL-6 interleukin 6

INR international normalized ratio

i.v. intravenous

LAD - left atrial AP dimension

LVEF left ventricular ejection fraction

LVID - left ventricular diastolic dimension

MR - mitral regurgitation

POAF - postoperative atrial fibrillation

RCT - randomized controlled study;

NYHA New York Heart Association

OAC oral anticoagulation/oral anticoagulant

OR odds ratio

PCI percutaneous coronary intervention

PUFA polyunsaturated fatty acid

RCT randomized controlled trial

RR risk ratio

SD standard deviation

SR sinus rhythm

TIA transient ischaemic attack

SBP - systolic blood pressure

Popis slika

Slika 4-1. Procjena veličine uzorka proporcija dva uzorka (Likelihood-ratio test).....	18
Slika 4-2. Procjena veličine uzorka proporcija dva uzorka (postavka tablice).....	18
Slika 4-3. Analiza statističke snage testa.....	20
Slika 4-4. Hijerarhija dokaza u medicini (RCT).....	21
Slika 4-5. Flow diagram: (screening, randomization, follow-up and data analysis).	24
Slika 4-6. Grafički prikaz istraživačkog dizajna-follow up.....	25
Slika 5-1. Bar Chart distribucije dihotomne kategorije pušačkog statusa i POAF.....	40
Slika 5-2. Box-Whisker plot analize varijance Sintax skora po tipu tretmana.	42
Slika 5-3. Box-Whisker plot analize varijance srčane frekvencije po tipu tretmana.....	42
Slika 5-4. Box-Whisker plot Studentov t-test Syntax skora i POAF.....	43
Slika 5-5. Grafički prikaz kategorija Sintax skora i POAF.	44
Slika 5-6. Box-Whisker plot sampling distribucije boravka u IUC po tipu tretmana. ...	47
Slika 5-7. Box-Whisker plot sampling distribucije dani boravka po tretmanu.	48
Slika 5-8. Bar Chart sampling distribucije inotropne podrške i POAF.	49
Slika 5-9. Bar Chart sampling distribucije podrške IABP i POAF.	49
Slika 5-10. Bar Chart sampling distribucije $\geq 24\text{h}$. artefijalne ventilacije i POAF.	50
Slika 5-11. Box-Whisker plot sampling distribucije dani IUC i POAF.	50
Slika 5-12. Box-Whisker plot sampling distribucije dani u bolnici i POAF.	51
Slika 5-13. Grafički prikaz ukupne K-M funkcije doživljjenja (Survival Function).....	53
Slika 5-14. Ukupna K-M funkcija rizika (Cumulative hazard function).	54
Slika 5-15. Grafički prikaz K-M funkcije doživljjenja POAF za I grupu (tretman BB).	55
Slika 5-16. Grafički prikaz K-M funkcije doživljjenja POAF tretman BB+Amiodaron.	55
Slika 5-17. Grafički prikaz K-M funkcije doživljjenja POAF za tretman BB+Statin.	56
Slika 5-18. K-M funkcija po tipu tretmana (Peto-Peto-Prentice Test).	56
Slika 5-19. Stopa incidence POAF po tipu tretmana.	58
Slika 5-20. Kumulativna funkcija hazarda (ukupan rizik).	59
Slika 5-21. Kumulativna funkcija hazarda (I grupa BB).	59
Slika 5-22. Kumulativna funkcija hazarda (II grupa BB+Amiodaron).	60
Slika 5-23. Kumulativna funkcija hazarda (III grupa BB+Statin).	60
Slika 5-24. Kumulativna funkcija hazarda po tipu tretmana.	61
Slika 6-1. Sumarne karakteristike studija sa Betablokatorima.	65

Slika 6-2. Sumarne karakteristike studija sa Amiodaronom.....	66
Slika 6-3. Sumarne karakteristike studija sa Statinima.....	66
Slika 10-1. Grafički prikaz sampling distribucije starosne dobi.....	XIV
Slika 10-2. Normal-quantile plot sampling distribucije starosne dobi.	XV
Slika 10-3. Box-Whisker plot sampling distribucije dobi po tipu tretmana.	XVI
Slika 10-4. Bar Chart sampling distribucije dobi po tipu tretmana.	XVII
Slika 10-5. Bar Chart sampling distribucije dihotomne kategorije spola.	XVIII
Slika 10-6. Bar Chart distribucije dihotomne kategorije spola po tipu tretmana.	XVIII
Slika 10-7 Bar Chart sampling distribucije dihotomne kategorije spola i POAF.....	XIX
Slika 10-8. Grafički prikaz sampling distribucije BMI.	XX
Slika 10-9. Normal-quantile plot sampling distribucije BMI.	XX
Slika 10-10. Box-Whisker plot analize varijance BMI po tipu tretmana.	XXII
Slika 10-11. Bar Chart sampling distribucije pušačkog statusa.....	XXIII
Slika 10-12. Bar Chart distribucije pušačkog statusa u grupama.	XXIV
Slika 10-13. Bar Chart sampling distribucije tipa koronarne bolesti.	XXV
Slika 10-14. Bar Chart distribucije kategorije tipa lezije u terapijskim grupama.....	XXV
Slika 10-15. Bar Chart sampling distribucije sistemske hipertenzije.	XXVII
Slika 10-16. Bar Chart distribucije sistemske hipertenzije po tipu tretmana.	XXVII
Slika 10-17. Bar Chart sampling distribucije hiperlipoproteinemije.....	XXIX
Slika 10-18. Bar Chart dihotomne kategorije HLP po tipu tretmana.	XXIX
Slika 10-19. Bar Chart sampling distribucije šećerne bolesti.	XXXI
Slika 10-20. Bar Chart dihotomne kategorije šećerne bolesti po tipu tretmana.	XXXI
Slika 10-21. Bar Chart sampling distribucije COPD.....	XXXIII
Slika 10-22. Bar Chart dihotomne kategorije COPD po tipu tretmana.	XXXIII
Slika 10-23. Bar Chart sampling distribucije operativnog pristupa.....	XXXV
Slika 10-24. Bar Chart distribucije operativnog pristupa po tipu tretmana.	XXXVI
Slika 10-25. Bar Chart sampling distribucije tipa operativnog zahvata.	XXXVII
Slika 10-26. Bar Chart distribucije način operacije po tipu tretmana.	XXXVII
Slika 10-27. Bar Chart distribucije broja ugrađenih graftova.....	XXXVIII
Slika 10-28. Bar Chart distribucije broja ugrađenih graftova po tipu tretmana. ...	XXXIX
Slika 10-29. Grafički prikaz distribucije volumena krvne kardioplegije.....	XXXIX
Slika 10-30. Normal-quantile plot sampling distribucije volumena kardioplegije.....	XL

Slika 10-31. Box-Whisker plot sampling distribucije BCV po tipu tretmana	XLI
Slika 10-32. Grafički prikaz sampling distribucije aortic-cross clamp vremena.....	XLII
Slika 10-33. Normal-quantile plot distribucije aortic-cross clamp vremena.	XLIII
Slika 10-34. Box-Whisker plot distribucije AoX vremena po tipu tretmana.	XLIV
Slika 10-35. Grafički prikaz distribucije vremena kardiopulmonalnog bajpasa.	XLV
Slika 10-36. Normal-quantile plot distribucije CPB vremena.	XLV
Slika 10-37. Box-Whisker plot distribucije CPB vremena po tipu tretmana.....	XLVII
Slika 10-38. Grafički prikaz distribucije sistolnog krvnog pritiska.	XLVII
Slika 10-39. Normal-quantile plot distribucije sistolnog krvnog pritiska.	XLVIII
Slika 10-40. Box-Whisker plot sistolnog krvnog pritiska po tipu tretmana.	XLIX
Slika 10-41. Grafički prikaz distribucije dijastolnog krvnog pritiska.	L
Slika 10-42. Normal-quantile plot sampling distribucije dijastolnog krvnog pritiska.	L
Slika 10-43. Grafički prikaz sampling distribucije Sintax skora.	LII
Slika 10-44. Normal-quantile plot sampling distribucije Sintax scora.	LII
Slika 10-45. Bar Chart sampling distribucije kategorija Sintax scora.	LIII
Slika 10-46. Box-Whisker plot analize varijance Sintax skora po tipu tretmana.	LIV
Slika 10-47. Grafički prikaz sampling distribucije srčane frekvencije.	LV
Slika 10-48. Normal-quantile plot sampling distribucije srčane frekvencije.	LVI
Slika 10-49. Box-Whisker plot ANOVA srčane frekvencije po tipu tretmana.	LVII
Slika 10-50. Grafički prikaz sampling distribucije C-reaktivnog proteina.	LVIII
Slika 10-51. Normal-quantile plot sampling distribucije C-reaktivnog proteina.	LIX
Slika 10-52. Box-Whisker plot sampling distribucije CRP-a po tipu tretmana.	LX
Slika 10-53. Grafički prikaz sampling distribucije Natrijuma.	LXI
Slika 10-54. Normal-quantile plot sampling distribucije Natrijuma.	LXI
Slika 10-55. Box-Whisker plot sampling distribucije Natrijuma po tipu tretmana.	LXII
Slika 10-56. Grafički prikaz sampling distribucije Kalijuma.	LXIII
Slika 10-57. Normal-quantile plot sampling distribucije Kalijuma.	LXIII
Slika 10-58. Box-Whisker plot sampling distribucije Kalijuma po tipu tretmana.	LXIV
Slika 10-59. Grafički prikaz sampling distribucije Kalcijuma.	LXV
Slika 10-60. Normal-quantile plot sampling distribucije Kalcijuma.	LXV
Slika 10-61. Box-Whisker plot distribucije Kalcijuma po tipu tretmana.	LXVI
Slika 10-62. Grafički prikaz sampling distribucije Magnezijuma.	LXVII

Slika 10-63. Normal-quantile plot sampling distribucije Magnezijuma.....	LXVII
Slika 10-64. Jednofaktorska analiza varijance Magnezijuma po tipu tretmana.	LXVIII
Slika 10-65. Grafički prikaz sampling distribucije INR-a.	LXX
Slika 10-66. Normal-quantile plot sampling distribucije INR-a.....	LXX
Slika 10-67. Box-Whisker plot sampling distribucije INR-a po tipu tretmana.	LXXI
Slika 10-68. Grafički prikaz distribucije preoperativne mitralne regurgitacije.	LXXII
Slika 10-69. Grafički prikaz kategorije mitralne regurgitacije po tipu tretmana....	LXXIII
Slika 10-70. Grafički prikaz distribucije dijametra septuma.	LXXIV
Slika 10-71. Box-Whisker distribucija dijametra septuma po tipu tretmana.	LXXV
Slika 10-72. Grafički prikaz distribucije hipertrofije lijevog ventrikula.	LXXVI
Slika 10-73. Bar Chart distribucije kategorije HLV po tipu tretmana.	LXXVI
Slika 10-74. Grafički prikaz distribucije dijametra lijevog atrija.	LXXVIII
Slika 10-75. Normal-quantile plot distribucije dijametra lijevog atrija.	LXXVIII
Slika 10-76. Jednofaktorska ANOVA dimenzije lijevog atrija po tipu tretmana. ...	LXXX
Slika 10-77. Grafička distribucija dijastolnog dijametra lijevog ventrikula.	LXXXI
Slika 10-78. Normal-quantile plot sampling distribucije LVIDd.	LXXXI
Slika 10-79. Jednofaktorska ANOVA kvantitativne zavisne varijable LVIDd...	LXXXII
Slika 10-80. Grafički prikaz distribucije ejekcione frakcije lijevog ventrikula...	LXXXIII
Slika 10-81. Normal-quantile distribucija istisne frakcije lijevog ventrikula.....	LXXXIV
Slika 10-82. Box-Whisker plot sampling distribucije EFLV po tipu tretmana. ...	LXXXV
Slika 10-83. Grafička distribucija dijastolne disfunkcije lijevog ventrikula.	LXXXVI
Slika 10-84. Bar Chart sampling distribucije potrebe terapije inotropima.	LXXXVII
Slika 10-85. Bar Chart distribucije terapije inotropima po tipu tretmana.	LXXXVIII
Slika 10-86. Bar Chart distribucije prolongirane mehaničke ventilacije.	LXXXIX
Slika 10-87. Distribucija prolongirane mehaničke ventilacije po tipu tretmana.	XC
Slika 10-88. Bar Chart distribucija podrške intraaortalnom balon pumpom.	XCI
Slika 10-89. Bar Chart sampling distribucije podrške IABP po tipu tretmana.....	XCII
Slika 10-90. Grafički prikaz sampling distribucije Eritrocita u plazmi.	XCII
Slika 10-91. Normal-quantile plot sampling distribucije Eritrocita u plazmi.....	XCIII
Slika 10-92. Jednofaktorska analiza varijance Eritrocita u tretiranim grupama.....	XCIV
Slika 10-93. Grafički prikaz sampling distribucije Hemoglobina.	XCV
Slika 10-94. Normal-quantile plot sampling distribucije Hemoglobina u plazmi.....	XCV

Slika 10-95. Box-Whisker plot analize varijance Hemoglobina po tipu tretmana..	XCVI
Slika 10-96. Grafički prikaz sampling distribucije C-reaktivnog proteina.....	XCVII
Slika 10-97. Normal-quantile plot sampling distribucije C-reaktivnog proteina. ...	XCVII
Slika 10-98. Box-Whisker plot sampling distribucije CRP-a po tipu tretmana.....	XCVIII
Slika 10-99. Grafički prikaz sampling distribucije dani hospitalnog boravka.	XCIX
Slika 10-100. Normal-quantile plot sampling distribucije dani hospitalnog boravka.	C
Slika 10-101. Box-Whisker plot distribucije dani hospitalnog boravka po tretmanu.	C
Slika 10-102. Grafički prikaz sampling distribucije vremena boravka u IUC.	CI
Slika 10-103. Normal-quantile plot sampling distribucije vremena boravka u IUC.....	CI
Slika 10-104. Box-Whisker plot distribucije boravka u IUC po tipu tretmana.	CII

Popis tabela

Tabela 5-1. Karakteristike studije	36
Tabela 5-2. Osnovne karakteristike kvalificiranog uzorka (n=240).	37
Tabela 5-3. Osnovne karakteristike koronarne bolesti (n=240).	38
Tabela 5-4 Bazalne karakteristike u tretiranim grupama.	39
Tabela 5-5 Bazalne karakteristike i primarni događaj.	40
Tabela 5-6 Preoperativne kliničke karakteristike.	41
Tabela 5-7 Preoperativne kliničke karakteristike.	43
Tabela 5-8 Operativne karakteristike i tretman.	45
Tabela 5-9 Operativni faktori asocirani sa POAF.	46
Tabela 5-10 Postoperativne karakteristike i tretman.	47
Tabela 5-11 Postoperativne karakteristike i primarni događaj.	48
Tabela 5-12 Incidenca POAF u terapijskim grupama.	51
Tabela 5-13. Incidenca, apsolutni i relativni rizik redukcije i NNT sa Amiodaronom. .	52
Tabela 5-14. Incidenca, apsolutni i relativni rizik redukcije i NNT sa Rosuvastatinom.	52
Tabela 5-15. Postoperativna atrijalna fibrilacija – Incidenca POAF (stopa/1000).....	57
Tabela 5-16. POAF – Incidenca (stopa/1000) po tretiranim grupama.	57
Tabela 5-17. POAF – poređenje stope incidence.	58
Tabela 5-18. Koks-ov proporcionalni hazard model POAF	62
Tabela 10-1. Kruskal-Wallis analiza starosne dobi tretiranih grupa.	XVI
Tabela 10-2. Kategorija starosne dobi (cut of point 70 g.) u terapijskim grupama... <td>XVII</td>	XVII
Tabela 10-3 Post-operativna atrijalna fibrilacija i spol.....	XIX
Tabela 10-4. Prikaz analize varijance kvantitativne zavisne varijable – BMI.....	XXI
Tabela 10-5. Kategorija pušačkog statusa u terapijskim grupama.	XXIII
Tabela 10-6. Kategorija tipa koronarne lezije u terapijskim grupama.	XXVI
Tabela 10-7. Sistemska arterijska hipertenzija u terapijskim grupama.	XXVIII
Tabela 10-8. Hiperlipoproteinemija u terapijskim grupama.....	XXX
Tabela 10-9. Šećerna bolest u terapijskim grupama.	XXXII
Tabela 10-10. Hronična opstruktivna bolest pluća u terapijskim grupama.	XXXIV
Tabela 10-11. Operativni pristup u terapijskim grupama.	XXXV
Tabela 10-12. Tip operacije u terapijskim grupama.	XXXVIII
Tabela 10-13. Kruskal-Wallis analiza volumena krvne kardioplegije po grupama. ...	XLI

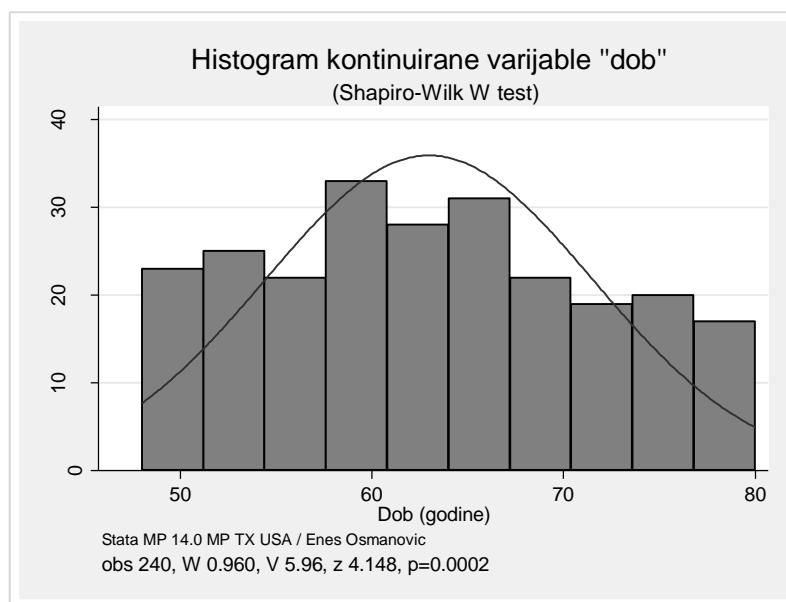
Tabela 10-14. Kruskal-Wallis test poprečnog klemovanja aorte po grupama.....	XLIV
Tabela 10-15. Kruskal-Wallis trajanja kardiopulmonalnog bajpasa po grupama.	XLVI
Tabela 10-16. Prikaz analize varijance kvantitativne zavisne varijable – SKP.....	XLIX
Tabela 10-17. Kruskal-Wallis test dijastolnog krvnog pritiska tretiranih grupa.	LI
Tabela 10-18. Prikaz ANOVA kvantitativne zavisne varijable – Sintax skor.....	LIV
Tabela 10-19. Prikaz analize varijance kvantitativne varijable – srčana frekvencija.	LVII
Tabela 10-20. Kruskal-Wallis test C-reaktivnog proteina tretiranih grupa.	LIX
Tabela 10-21. Kruskal-Wallis test analiza Natrijuma tretiranih grupa.	LXII
Tabela 10-22. Kruskal-Wallis test analiza Kalijuma tretiranih grupa.	LXIV
Tabela 10-23. Kruskal-Wallis test analiza Kalcijuma tretiranih grupa.....	LXVI
Tabela 10-24. Prikaz ANOVA kvantitativne zavisne varijable – magnezijum.	LXIX
Tabela 10-25. Kruskal-Wallis test analiza INR-a tretiranih grupa.	LXXI
Tabela 10-26. Pre-operativna mitralna regurgitacija u terapijskim grupama.	LXXIII
Tabela 10-27. Kruskal-Wallis dijametra interventrikularnog septuma i grupe.	LXXV
Tabela 10-28. Distribucija hipertrofije zida lijeve komore po grupama.....	LXXVII
Tabela 10-29. Analiza varijance zavisne varijable – AP dijametar lijevog atrija...	LXXIX
Tabela 10-30. Jednofaktorska ANOVA kvantitativne zavisne varijable LVIDd.	LXXXII
Tabela 10-31. Kruskal-Wallis ejekcione frakcije lijevog ventrikula i grupe.....	LXXXV
Tabela 10-32. Kategorije dijastolne disfunkcije lijevog ventrikula i grupe.	LXXXVI
Tabela 10-33. Postoperativna potreba za inotropnom potporom po grupama..	LXXXVIII
Tabela 10-34. Postoperativna potreba za artifijalnom ventilacijom i grupe. ...	LXXXIX
Tabela 10-35. Postoperativna potreba za intraaortnom pumpom po grupama.	XCI
Tabela 10-36. ANOVA kvantitativne zavisne varijable eritrocita preoperativno. ..	XCIV
Tabela 10-37. Analiza varijance zavisne varijable postoperativnog hemoglobina. .	XCVI
Tabela 10-38. Kruskal-Wallis test C-reaktivnog proteina tretiranih grupa.	XCVIII
Tabela 10-39. Kruskal-Wallis test dani u jedinici intenzivne njegе tretiranih grupa. ...	CII
Tabela 10-40. Neželjeni događaji tokom perioda hospitalnog praćenja (n=240).....	CIII

10 Prilog 1.

Statistički dodatak

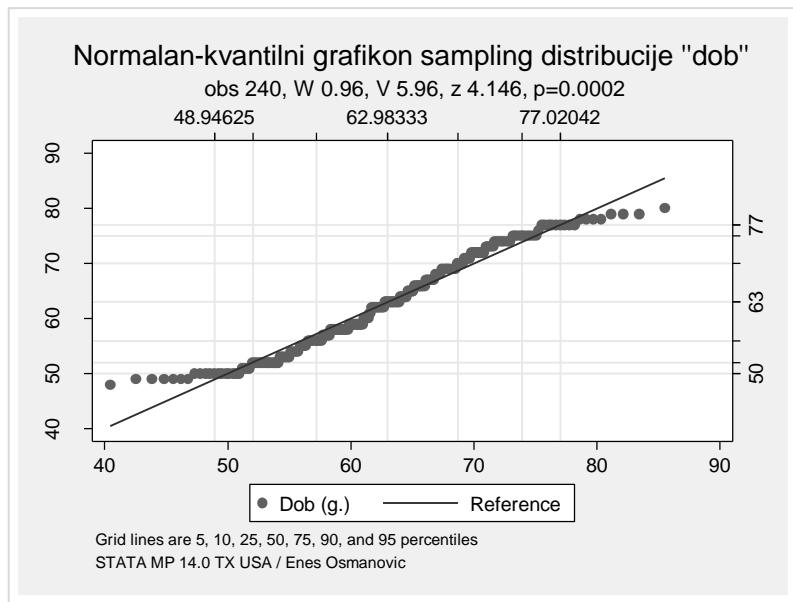
10.1 Starosna dob

Starosnu dob smo analizirali kao kontinuiranu varijablu i binarno obilježje starije dobi iznad 70 godina (engl. age and binary age "cut off point 70 yrs"). Prosječna životna dob ispitanika uključenih u studiju bila je 62.98 ± 8.53 godina. Većina bolesnika, njih 55 (77.08%) bili su srednje životne dobi. Udio bolesnika preko 70 godina je $\approx 23\%$. Najmlađi bolesnik imao je 48 godina, a najstariji 80 godina.



Slika 10-1. Grafički prikaz sampling distribucije starosne dobi.

Vrijednosti koeficijenta distribucije starosne dobi Kurtosis je 1.93 što znači da je distribucija lako spljoštena (platokurtična), koeficijent zakriviljenosti Skewness je 0.12 te možemo reći da je zapažena lako pozitivna ili desna asimetrija distribucije. To znači da je u uzorku ipak nešto učestalija bila starosna dob ispod prosječnih 62.98 godine što se iz oblika distribucije može i vidjeti. Modalna vrijednost je 58 godina što je najčešća starosna dob u uzorku.



Slika 10-2. Normal-quantile plot sampling distribucije starosne dobi.

Normal-quantil plot uspoređuje distribuciju skupa podataka sa teorijskom normalnom distribucijom predstavljena dijagonalom. Na grafikonu možemo vidjeti odstupanje od dijagonale u obliku slova "S" te položaj netipičnih vrijednosti (koje i nisu tako ekstremne). Vidimo da je 5% ispitanika u dobi ispod 49 godina, a da se iznad 95 percentila nalaze ispitanici koji su stariji od 77 godina. Asimetrija distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.96, V 2.29, z 1.819, probability p=0.034., Shapiro-Wilk W test za BB+A grupu obs 80, W 0.96, V 2.409, z 1.926, probability p=0.027 te za grupu BB+Statin obs 80, W 0.95, V 3.021, z 2.422, probability p=0.0077).

Potom smo utvrdili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ova varijabla u pitanju po grupama primjenjenim neparametrijskim Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testom, a rezultat testa nije pokazao statističku značajnu razliku u starosnoj dobi po tipu tretmana tj. u randomiziranim grupama, a to znači da su po tom parametru grupe bile ujednačene. Za dobijanje veličine efekta (effect size) u Kruskal-Wallis testu neophodno je bilo prvo generirati novu rank-varijablu za parametar starosne dobi. Potom smo ranigrane podatke analizirali Anova testom za jedan faktor (tretman), a u izlaznom izvještaju dobili koeficijent R^2 što je primjerena aproksimacija Eta-square, odnosno procjenitelja effect size za neparametrijski Kruskal-Wallis. Veličina razlike (effect size) izražena pomoću pokazatelja Eta kvadrata (η^2) nije nužna za interpretaciju zbog

zanemarivog uticaja, *Effect size*: Partial $\eta^2=0.0012$ te je stvarna razlika između srednjih vrijednosti po grupama zanemariva. Poređenje distribucije dobi po tretiranim grupama primjerenoim Kruskal-Wallis equality testom prikazan na slici x. (Chi-2(df-2)=0.275, probability p=0.8716).

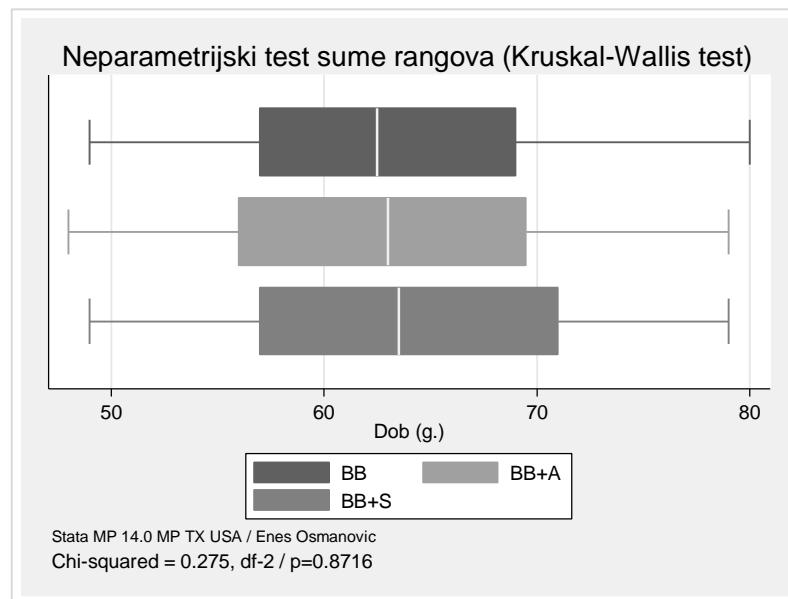
Tabela 10-1. Kruskal-Wallis analiza starosne dobi tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
Dob (god.)	BB	80	9636	0.275	2	0.8716
	BB+Amiodaron	80	9412			
	BB+Statin	80	9872			

Effect size:Partial $\eta^2=0.0012$

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta.

Pregledom srednjih vrijednosti ranga (mean rank) za ispitivane grupe vidimo da najveći rank 9872 ima grupa tretirana BB+Statin, a to ujedno odgovara i najvećoj vrijednosti neprekidne varijable, a to je starosna dob izražena u godinama.



Slika 10-3. Box-Whisker plot sampling distribucije dobi po tipu tretmana.

Iako redundanciju u svakom pogledu treba izbjegavati s ciljem korektnog pojednostavljenja, u nastavku ipak kompleksnog sadržaja naučnog izvještavanja, rezultati

testa su iz praktičnih, didaktičkih razloga te lakšeg razumjevanja ipak prikazani i tabelarno.

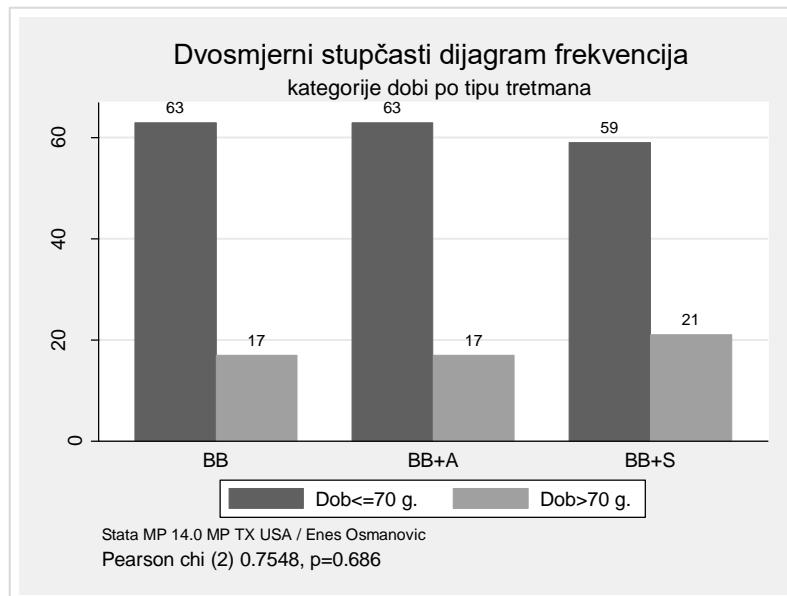
Tabela 10-2. Kategorija starosne dobi (cut off point 70 g.) u terapijskim grupama.

		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Dob (god.)	≤ 70 g.	N	63	63	185
		%	26.25%	26.25%	77.08%
	> 70 g.	n	17	17	55
		%	7.08	7.08	22.92
		n	80	80	240
	Ukupno	%	33.33%	33.33%	100%

Dvosmjerna tabela sa mjerom asocijacija: Pearson Chi-square $\chi^2=0.7548$, df-2, p=0.686, Cramer's V 0.056. Fisher's exact 0.707.

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. BB-beta blokator; BB+Amiodaron; BB+STATINTatin.

Ispitali smo i povezanost kategorijalnih varijabli, pripadnost grupi ("tri nivoa") i binarno obilježje starije životne dobi (cut off point 70). Unakrsno razvrstavanje u dvodimenzijalnoj matrici 2 x 3 prikazane su sve moguće varijante ukrštanja.

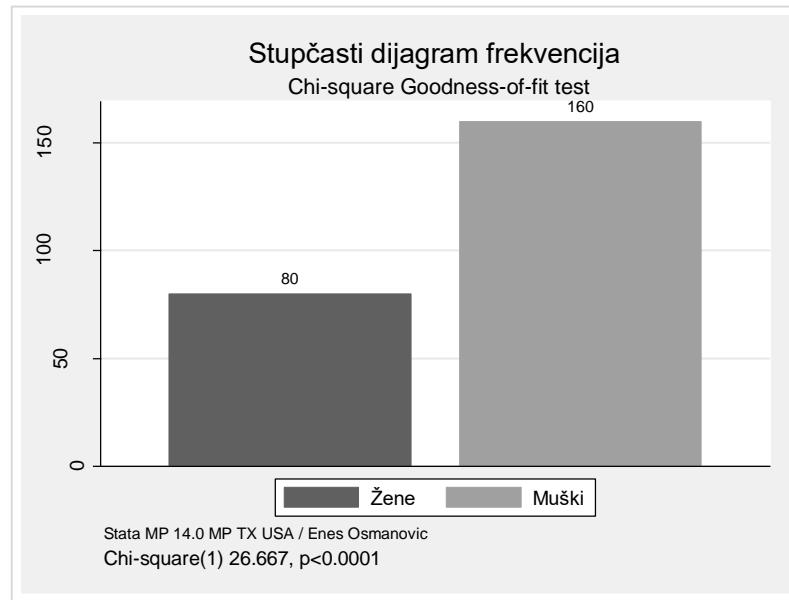


Slika 10-4. Bar Chart sampling distribucije dobi po tipu tretmana.

10.2 Spol

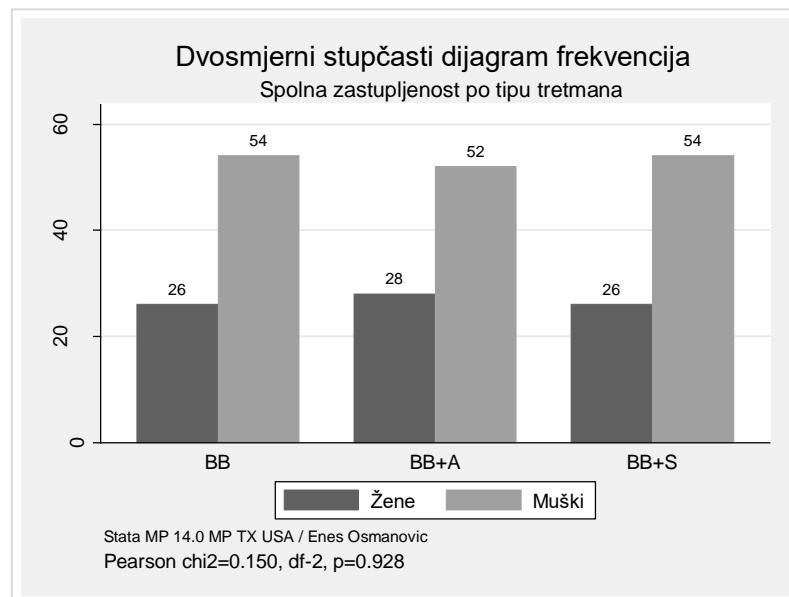
Analizom spolne distribucije prikazana na grafikonu vidimo da distribucija nije uniformna, nije ujednačen po spolu, značajno više bilo je ispitanika muškog spola 160 ili

66.67% vs. 80 žena ili 33.33%. Hi kvadrat test podudaranja to i potvrđuje (Goodness-of-fit Chi-Square $\chi^2=26.667$, df-1) i značajan je na nivou probability $p<0.0001$.



Slika 10-5. Bar Chart sampling distribucije dihotomne kategorije spola.

Udio ženskog spola manji je u svim tretiranim grupama, 32.5% u A grupi (tretman samo betablokatorom BB) 35% ženskog spola, u B grupi (kombinovan tretman betablokatorom i amiodaronom BB+Amiodaron) te 32.5% u grupi C (kombinovan tretman betablokatorom i statinom BB+Statin).



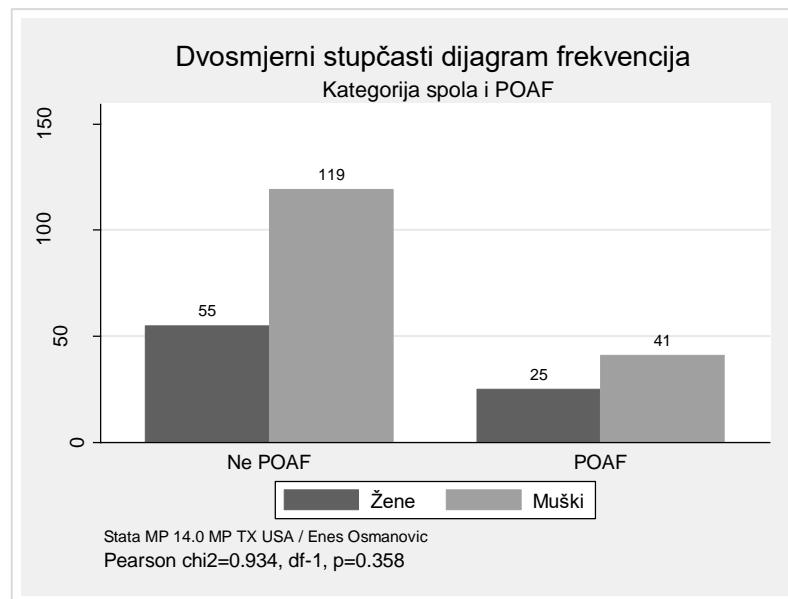
Slika 10-6. Bar Chart distribucije dihotomne kategorije spola po tipu tretmana.

Pearson chi²=0.150, df-2, probability p=0.928. Iako neujednačen uzorak po spolu, u ovom frekvencijskom dvodimenzijalnom nacrtu, Hi kvadrat test nezavisnosti pokazuje da nije bilo značajne asocijacije spola i trutmana, spol je dakle slučajan kriterij razvrstavanja u pojedine grupe, Pearson Chi-Square(2)=0.1494, df-2, probability p=0.928. Kramerov koeficijent korelacije (Cramer's V) pokazatelj je jačine veze (effect size) između varijabli, (Cramer's V 0.025) ukazuje na slabu asocijaciju ukrštenih varijabli tj. na mali effect size.

Tabela 10-3 Post-operativna atrijalna fibrilacija i spol.

		Post-operativna atrijalna fibrilacija		Ukupno
		Ne POAF	POAF	
Spol	M n	55	25	80
	%	31.61	37.88	33.33
	Ž n	119	41	160
Ukupno	%	68.39	62.12	66.67
	n	174	66	240
	%	100	100	100

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. Pearson Chi-square $\chi^2=0.934$, df-1, p=0.358, Fisher's exact=0.362.

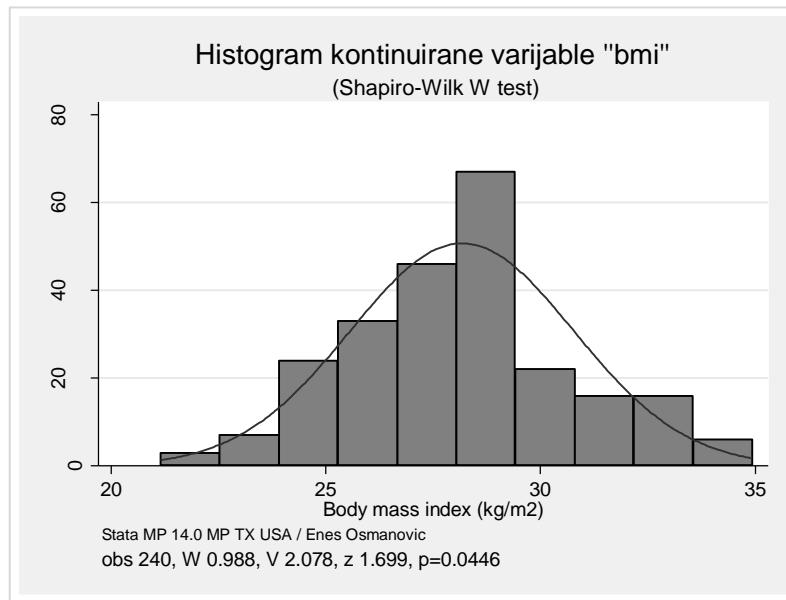


Slika 10-7 Bar Chart sampling distribucije dihotomne kategorije spola i POAF.

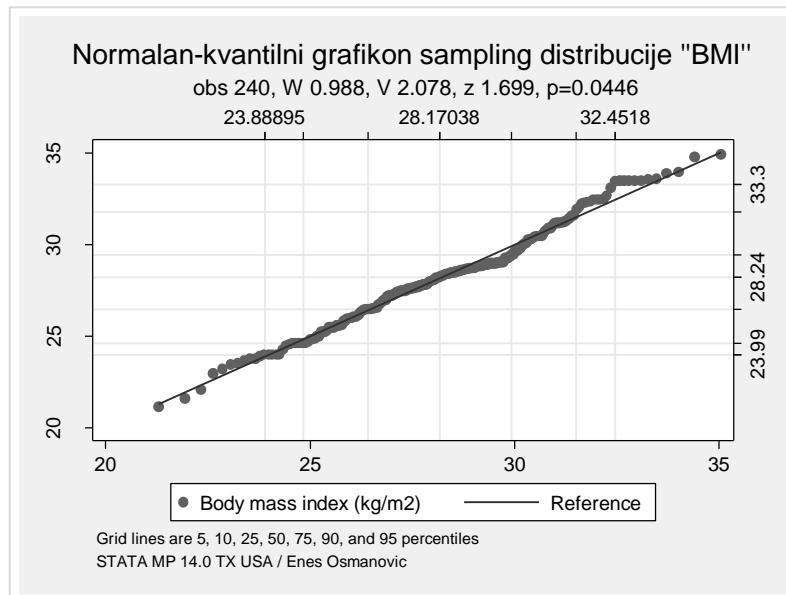
10.3 Index tjelesne mase (BMI)

Prosječan indeks tjelesne mase (body mass index - BMI) iskazan u kg/m² svih ispitanika uključenih u studiju bio je 28.17 ± 2.602 . Najmanji zabilježen BMI je 22.06 kg/m² kriterij

je pothranjenosti, najveći BMI je 33.97 kg/m^2 kriterij je pretilosti, tj. umjerene gojaznosti (BMI $30\text{-}39.9 \text{ kg/m}^2$). Distribucija varijable je praktično uniformna provjereno Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 240, W 0.988, V 2.078, z 1.699, probability p=0.0446. Skewness/Kurtosis tests for Normality nije značajan, skewness 0.328, kurtosis 0.859, probability p=0.607.



Slika 10-8. Grafički prikaz sampling distribucije BMI.



Slika 10-9. Normal-quantile plot sampling distribucije BMI.

Simetričnost raspodjele uočava se i na krajevima Normal-quantil plota gdje podaci prate referentnu liniju. Provjerili smo distribuciju parametra i po grupama te ustanovili simetričnu distribuciju indeksa tjelesne mase i po grupama što implicira parametrijsku inferencijalnu statistiku. Distribucija BMI po grupama prikazana je histogramom.

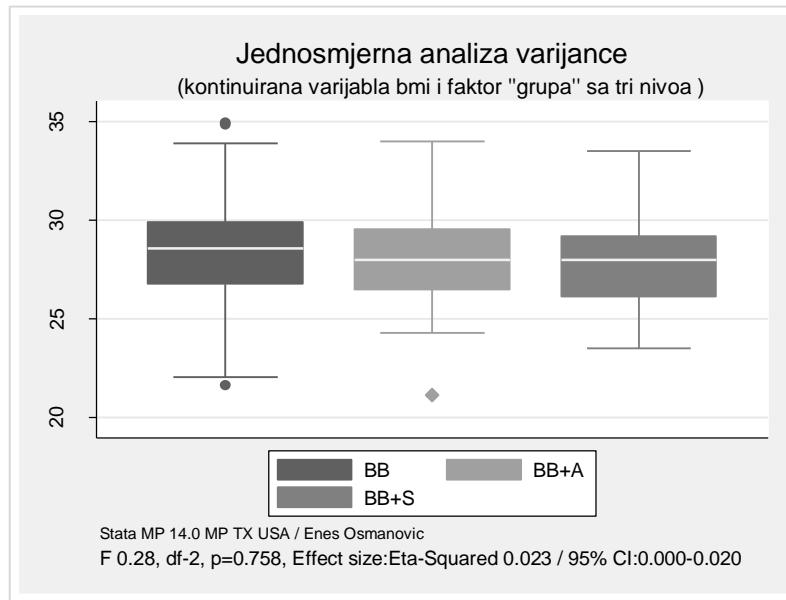
Tabela 10-4. Prikaz analize varijance kvantitativne zavisne varijable – BMI.

<i>Summary of Body mass index (kg/m2)</i>		n	Mean	SD			
	BB	80	28.191	2.834			
BMI	BB+Amiodaron	80	28.312	2.485			
	BB+Statin	80	28.007	2.498			
<i>Jednosmjerna anliza varijance (ANOVA)</i>							
Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2	
Između grupe	2	3.782	1.891	0.28	0.758	0.0023	
Unutar grupe	237	1615.49	6.816				
Ukupno	239	1619.27	6.775				

Legenda: n-broj ispitanika; BMI (kg/m^2)-indeks tjelesne mase; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (95% CI:0.000-0.0023). Omega-Squared=0.0129. Adj R-squared=-0.0061. Bartlett's test for equal variances: chi2(2)=1.789 p=0.409. ANOVA - One-way analysis of variance.

Jednofaktorskom analizom varijance istražen je uticaj jednog faktora sa tri nivoa (tratman) na jednu zavisnu varijablu, u ovom slučaju to je kontinuirana varijabla "BMI" (body mass indeks) izražen u kg/m^2 . Bartlett's test for equal variances: chi2(2)=1.7899, probability p=0.409 nam pokazuje da je zadovoljena osnovna pretpostavka izvođenja anlike. Nije utvrđena statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti BMI između grupa, (F 0.28, df-2, probability p=0.758, η^2 (eta-Squared) 0.0023 95% CI:0.000-0.0023). Drugim riječima nema uticaja grupe (efekta faktora) na srednje vrijednosti body mass indeks-a terapijskih grupa. Veličina razlike (effect size) izražena pomoću pokazatelja eta kvadrata (η^2 -Eta-Squared) 95% CI:0.000-0.0023 nije nužna za interpretaciju zbog zanemarivog uticaja, stvarna razlika između srednjih vrijednosti po grupama je zanemariva. Da se podsetimo, prema Kohenovoj klasifikaciji veličine efekta 0.01 ima mali uticaj, 0.06 kao srednji uticaj i 0.14 kao veliki uticaj. U slučaju značajnog efekta bilo bi nužno ustanoviti smjer rezlike ali i naknadna (post-hoc) poređenja pomoću

Bonferroni testa kazuju da se srednje vrijednosti između grupa ne razlikuju što se može vidjeti i na slici koja sijedi.



Slika 10-10. Box-Whisker plot analize varijance BMI po tipu tretmana.

ANOVA test prikazuje da se međugrupna varijansa BMI ne razlikuje od varijance unutar same grupe.

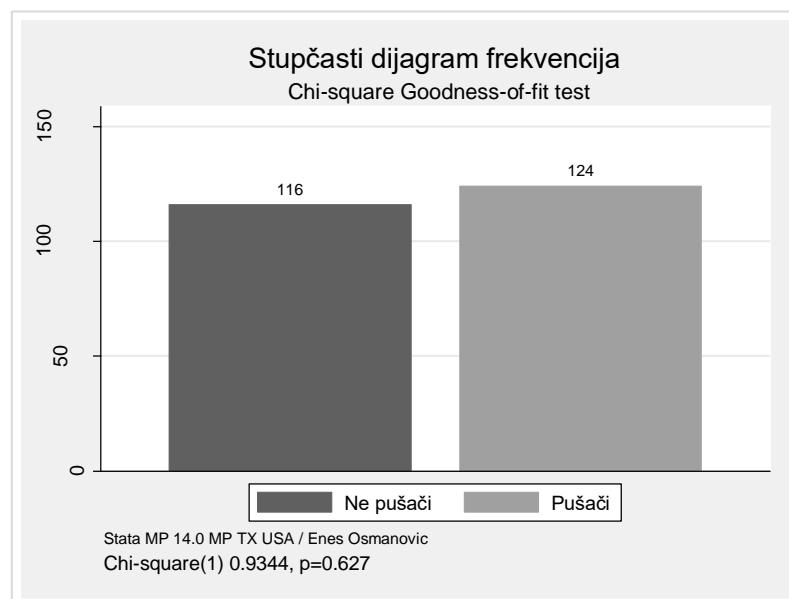
10.4 Pušački status

Uzorak je bio ujednačen s obzirom na aktivan pušački status. 124 bolesnika bili su aktivni pušači, dok 116 nije u tom statusu. Bipolarni jednosmjerni Hi kvadrat nam potvrđuje zapaženo slaganje u frekvencijama, to znači da se pušački status u našem uzorku ne razlikuje značajno od očekivanih vrijednosti u procentima (Goodness-of fit Chi-Square (df-1) 0.27, probability p=0.605). Hi kvadrat test nezavisnosti očekivano pokazuje i da nije bilo značajne veze statusa pušenja i tretiranih skupina. Pearson Chi-Square $\chi^2=0.9344$, df-2, probability p=0.627. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacija Cramer's V 0.0624 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

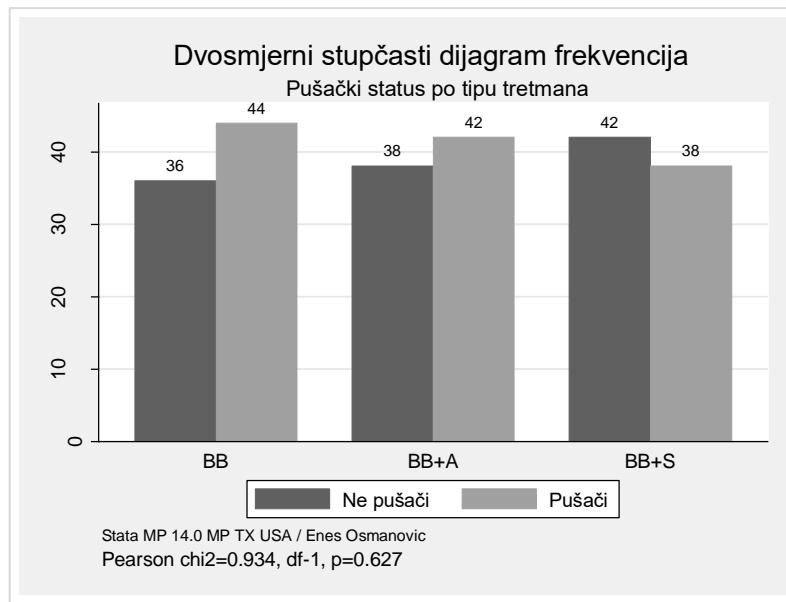
Tabela 10-5. Kategorija pušačkog statusa u terapijskim grupama.

		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Aktivno pušenje	Ne	n %	36 45.0	38 47.5	42 52.5
	Da	n %	44 55.0	42 52.5	38 47.5
		n %	80 100	80 100	80 100
	Ukupno				240 100% 116 48.33% 124 51.67%

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. a - Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=0.934$, df-2, p=0.627, Cramer's V 0.0624.



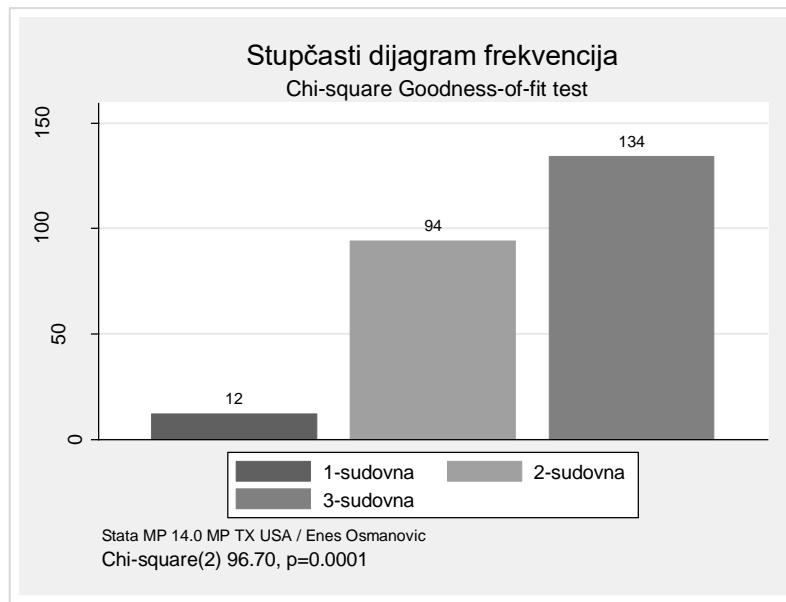
Slika 10-11. Bar Chart sampling distribucije pušačkog statusa.



Slika 10-12. Bar Chart distribucije pušačkog statusa u grupama.

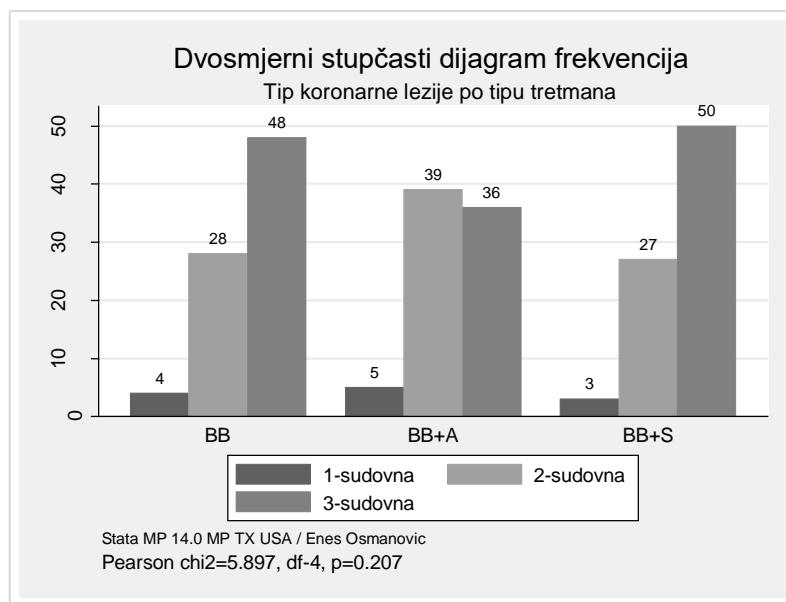
10.5 Tip lezije

S obzirom na tip bolesti koronarne arterije (engl. Coronary artery disease) 134 bolesnika su imali trosudovnu koronarnu bolesti (triple vessel), 94 bolesnika dvosudovnu (two-vessel) dok je svega 12 bolesnika imalo jednosudovnu koronarnu bolest (one-vessel) usmjereni na minimalno invazivnu hiruršku revaskularizaciju miokarda, poznata kao MIDCAB operacija (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass). Bipolarni Hi kvadrat test slaganja nam potvrđuje neujednačenost raspodjele. Tip koronarne bolesti se značajno razlikuje od očekivanih teorijskih vrijednosti u procentima (Goodness-of-fit Chi-Square $\chi^2=96.70$, df-2, probability $p=0.0001$). Dominira trosudovni tip koronarne bolesti mada je u grupi B nešto više zastupljenija dvosudovna koronarna bolest što je samo numerički pokazatelj bez statističke značajnosti.



Slika 10-13. Bar Chart sampling distribucije tipa koronarne bolesti.

Hi kvadrat test nezavisnosti nam dokazuje da nije bilo značajne povezanosti tipa koronare bolesti i tretiranih skupina, Pearson Chi-Square $\chi^2=5.897$, df-4, probability p=0.207. Tip bolesti je dakle slučajan kriterij svrstavanja u pojedine grupe. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacije Cramer's V 0.1108 ide u prilog slabe veličine efekta, tj. slabe asocijacije ukrštenih varijabli.



Slika 10-14. Bar Chart distribucije kategorije tipa lezije u terapijskim grupama.

Tabela 10-6. Kategorija tipa koronarne lezije u terapijskim grupama.

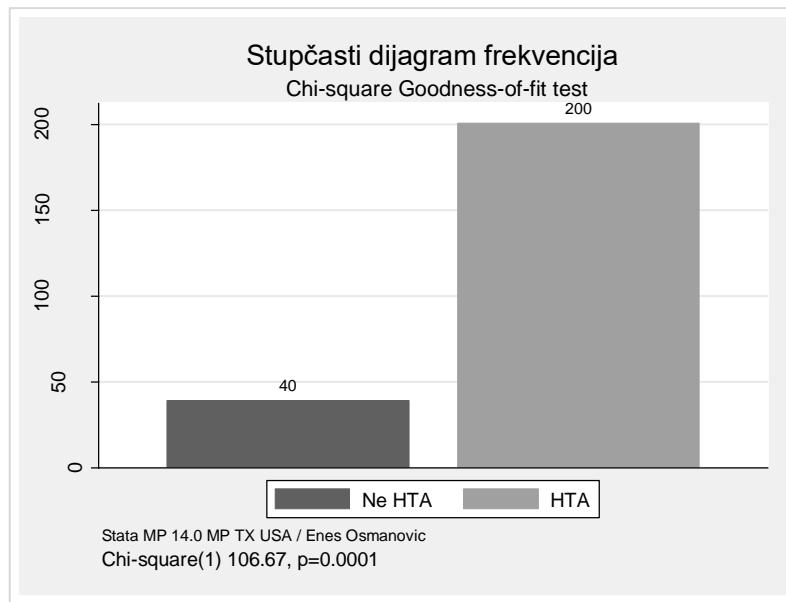
		Tretman			Ukupno	
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin		
Tip lezije	Jednosudovna	n	4	5	12	
		%	5.00	6.25	5.0%	
	Dvosudovna	n	28	39	94	
		%	35.0	48.75	39.17%	
	Trosudovna	n	48	36	134	
		%	60.0	45.0	55.83%	
		n	80	80	240	
		Ukupno	100	100	100%	

Legenda: Tip lezije (engl. type lesion). Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. a - Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=5.8970$, df-4, p=0.207, Cramer's V 0.1108.

Iz priložene tabele može se također zaključiti da tip lezije koronarne bolesti ne pokazuje značajnu asocijaciju (povezanost) sa terapijskim tretmanom tj. to su nezavisna obilježja što potvrđuje Hi kvadrat testom nezavisnosti: Pearson Chi-square $\chi^2=5.8970$, df-4, probability p=0.207, Cramer's V 0.1108.

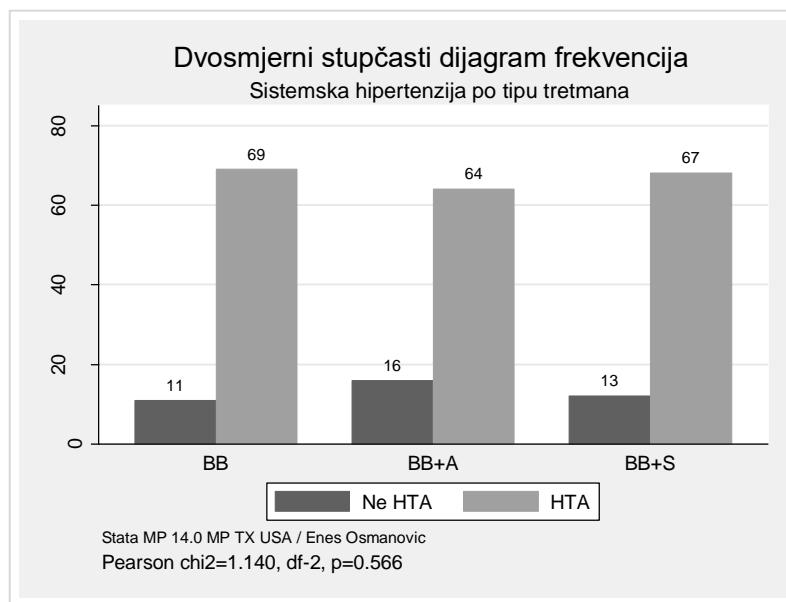
10.6 Preoperativna sistemska hipertenzija (HTA)

S obzirom na učestalost sistemske hipertenzije uzorak također nije bio ujedanačen. Distribucija bi bila uniformna u slučaju da nema razlike u empirijskoj i teorijskoj frekvenci, međutim, 200 (83.3%) bolesnika je imalo sistemsku hipertenziju dok samo 40 (16.67%) bolesnika nije. Bipolarni Hi kvadrat test potvrđuje neslaganja zapaženih i teorijskih, očekivanih frekvencija (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=106.67$, df-1, probability p<0.0001). Udio hipertenzivnih bolesnika od 86.25% najveći je u A grupi (tretman samo betablokatorom BB) potom dolazi 83.75% u grupi C (BB+Statin) i 80% hipertenzivnih bolesnika u B grupi (kombinovan tretman betablokatorom i amiodaronom BB+Amiodaron).



Slika 10-15. Bar Chart sampling distribucije sistemske hipertenzije.

Ispitali smo i povezanost kategorijalnih varijabli, u ovom slučaju pripadnost grupi i dihotomno obilježje hipertenzije. Ovako ukrštena tabela dvije varijable zove se tabela kontingencije ili tabela unakrsnog razvrstavanja u dvodimenzionalnoj matrici 2 x 3.



Slika 10-16. Bar Chart distribucije sistemske hipertenzije po tipu tretmana.

Tabela 10-7. Sistemska arterijska hipertenzija u terapijskim grupama.

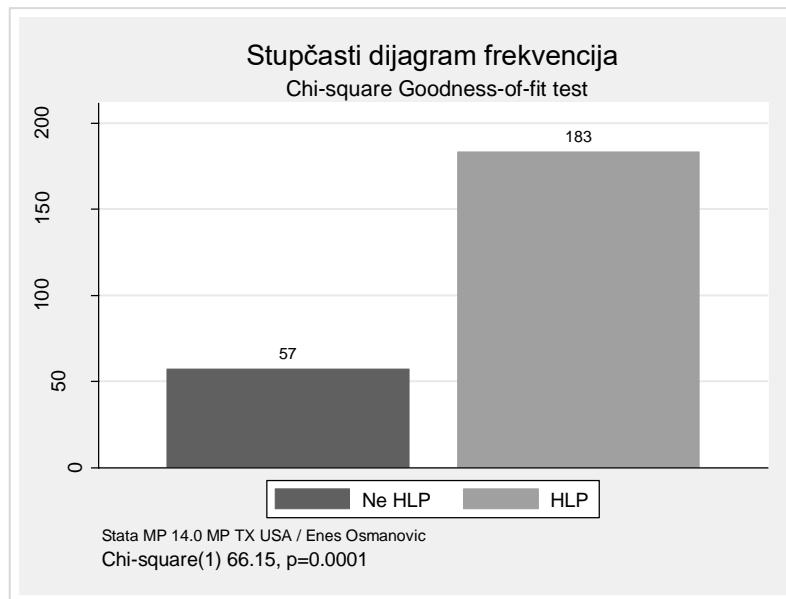
			Tretman			Ukupno	
			BB	BB+Amiodaron	BB+Statin		
Sistemska arterijska hipertenzija	Da	n	69	64	67	200	
		%	86.25	80.0	83.75	83.33%	
	Ne	n	11	16	13	40	
		%	13.75	20.0	16.25	16.67	
		n	80	80	80	240	
		%	100	100	100	100%	

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. a - Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=1.140$, df-2, p=0.566, Cramer's V 0.0625. HTA-sistemska arterijska hipertenzija.

Najviše bolesnika s a istorijom sistemske arterijske hipertenzije bilo je u prvoj grupi koja je tretirana samo betablokatorom 86.25%, a najmanje u drugoj grupi kombinovanog tretmana BB+Amiodaron 80% ali unakrsnim tabeliranjem varijabli (crosstabulation) možemo vidjeti da se ipak radi o nezavisnim grupama, dokazano Hi kvadrat testom nezavisnosti: Pearson Chi-Square $\chi^2=1.140$, df-2, p=0.566. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacija Cramer's V 0.0689 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

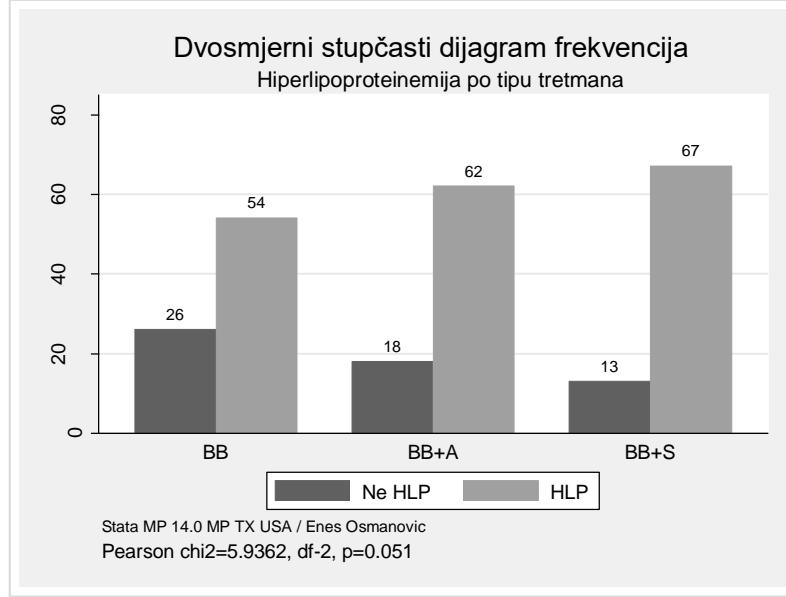
10.7 Hiperlipoproteinemija (HLP)

Analizom učestalosti hiperlipoproteinemije (HLP) u uzorku također vidimo odstupanje od hipotetičke frekvencije, 183 (76.25%) bolesnik je imao HLP dok 57 (23.75%) bolesnika nije. Bipolarni Hi kvadrat test potvrđuje neslaganja zapaženih (empirijskih) i teorijskih (hipotetičkih), očekivanih frekvecija (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=66.15$, df-1, probability p<0.0001). Udio bolesnika sa HLP 83.75% najveći je u C grupi (BB+Statin) potom dolazi 77.5% u grupi B (kombinovan tretman BB+Amiodaron) i 67.5% HLP bolesnika u A grupi (tretman betablokatorom).



Slika 10-17. Bar Chart sampling distribucije hiperlipoproteinemije.

Iako je uzorak neujednačen Hi kvadrat test nezavisnosti nam pokazuje da nije bilo značajne asocijacije HLP i tretiranih grupa, hiperlipoproteinemija i ovde je slučajan kriterij razvrstavanja u pojedine grupe.



Slika 10-18. Bar Chart dihotomne kategorije HLP po tipu tretmana.

Tabela 10-8. Hiperlipoproteinemija u terapijskim grupama.

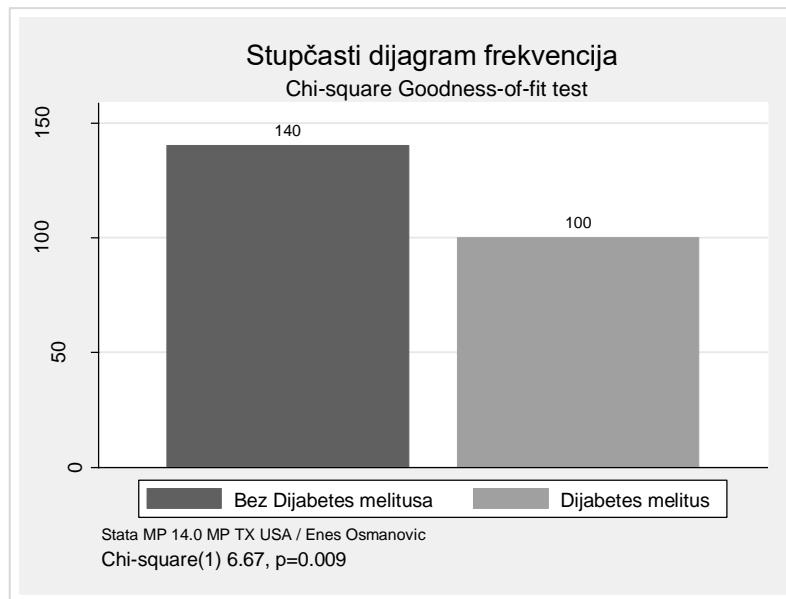
		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
HLP	Da	n %	54 67.5	62 77.5	67 83.75
	Ne	n %	26 32.5	18 22.50	13 16.25
		n %	80 100	80 100	80 100
	Ukupno				240 100%

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. a - Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=5.9362$, df-2, p=0.051, Cramer's V 0.1573. HLP – Hiperlipoproteinemija.

Najviše bolesnika sa HLP bilo je u trećoj grupi koja je tretirana kombinacijom BB+Statin 83.75%, a najmanje u prvoj grupi gdje je tretman samo betablokatorom 67.50%. Unakrsnim tabeliranjem varijabli (crossstabulation) vidimo da se radi o nezavisnim obilježjima. To pokazuje i Hi kvadrat test nezavisnosti: Pearson Chi-Square $\chi^2=5.9362$, df-2, p=0.05. Veličina uticaja predstavljena Kramерovim koeficijentom asocijacija Cramer's V 0.1573 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

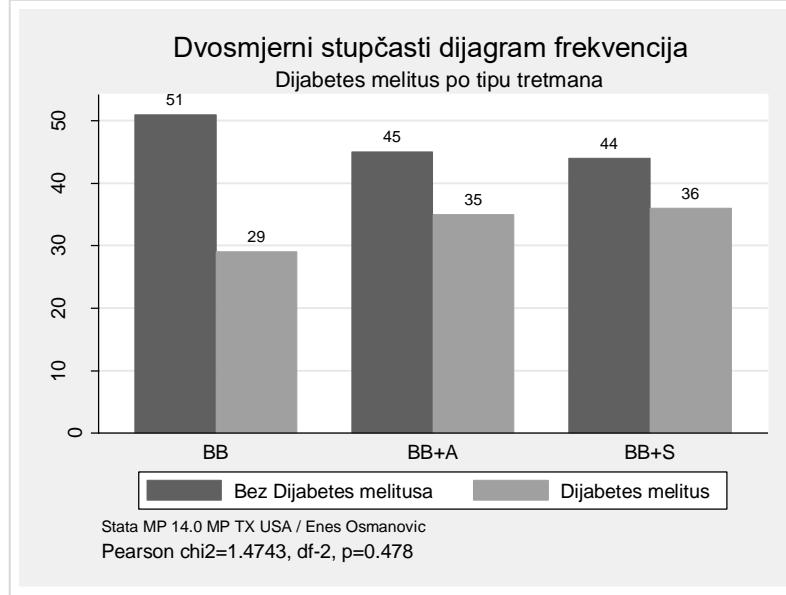
10.8 Diabetes mellitus (DM)

Analizom učestalosti šećerne bolesti (diabetes mellitus) uzorak također nije bio ujedanačen. 100 (41.67%) bolesnik je imao DM dok 140 (58.33%) bolenika nije. Bipolarni Hi kvadrat test potvrđuje neslaganja empirijskih i hipotetičkih frekvecija (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=6.67$, df-1, probability p=0.009). Udio bolesnika sa DM najveći je u C grupi (BB+Statin) gdje je zastupljen 45%, a potom dolazi 43.75% u grupi B (kombinovan tretman BB+Amiodaron) i 36.25% DM u A grupi (tretman betablokatorom).



Slika 10-19. Bar Chart sampling distribucije šećerne bolesti.

Iako je uzorak neujednačen Hi kvadrat test nezavisnosti nam pokazuje da nije bilo značajne asocijacije šećerne bolesti i tretiranih skupina, DM je dakle slučajan kriterij razvrstavanja u pojedine grupe.



Slika 10-20. Bar Chart dihotomne kategorije šećerne bolesti po tipu tretmana.

Tabela 10-9. Šećerna bolest u terapijskim grupama.

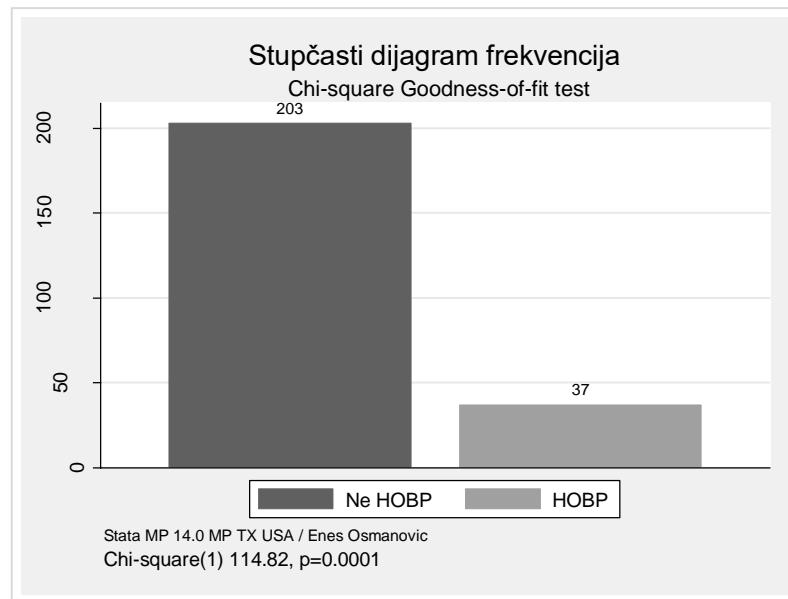
		<i>Tretman</i>			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
DM	Da	n %	29 36.25	35 43.75	36 45.0
	Ne	n %	51 63.75	45 56.25	44 55.0
		n %	80 100	80 100	80 100
		Ukupno %	100	100	100

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. a - Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=1.4743$, df-2, p=0.478, Cramer's V 0.0784. DM - dijabetes melitus.

Najviše bolesnika sa šećernom bolesti (DM) bilo je u trećoj grupi koja je tretirana betablokatorom u kombinaciji sa statinom 45%, a najmanje u prvoj grupi tretman samo betablokatorom 36.25%. Unakrsnim tabeliranjem varijabli vidimo da su to nezavisne grupe tj. da slučajna pripadanost određenoj grupi nije povezana sa DM. To pokazuje i Hi kvadrat test nezavisnosti: Pearson Chi-Square $\chi^2=1.4743$, df-2, probability p=0.478. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacija Cramer's V 0.0784 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

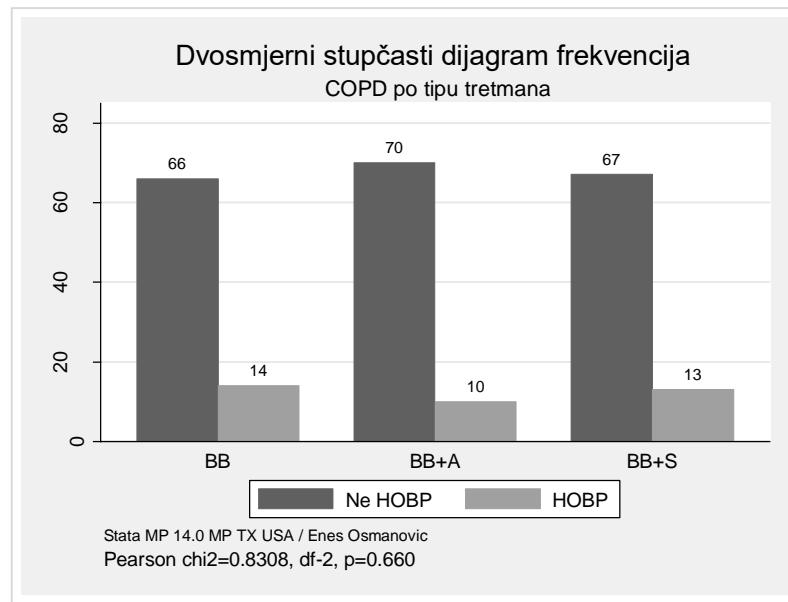
10.9 Hronična opstruktivna bolest pluća (COPD)

Analizom učestalosti hronične opstruktivne bolesti pluća (COPD) uzorak također nije bio ujedanačen. Bipolarni Hi kvadrat test potvrđuje neslaganja empirijskih i hipotetičkih frekvecija (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=114.82$, df-1, probability p<0.0001). Udio bolesnika sa COPD 17.5% najveći je u A grupi (tretman samo betablokatorom BB), potom dolazi 16.25% u grupi C (kombinovan tretman BB+Statin) i 12.5% COPD u B grupi (tretman BB+Amiodaron).



Slika 10-21. Bar Chart sampling distribucije COPD.

Najviše bolesnika sa COPD bilo je u prvoj grupi koja je tretirana samo betablokatorom 17.5%, a najmanje u drugoj grupi kombinovanog tretmana BB+Amiodaron 12.5%. Iako je neujednačen uzorak Hi kvadrat test nezavisnosti pokazuje da nije bilo značajne asocijacije COPD i tretiranih grupa.



Slika 10-22. Bar Chart dihotomne kategorije COPD po tipu tretmana.

Tabela 10-10. Hronična opstruktivna bolest pluća u terapijskim grupama.

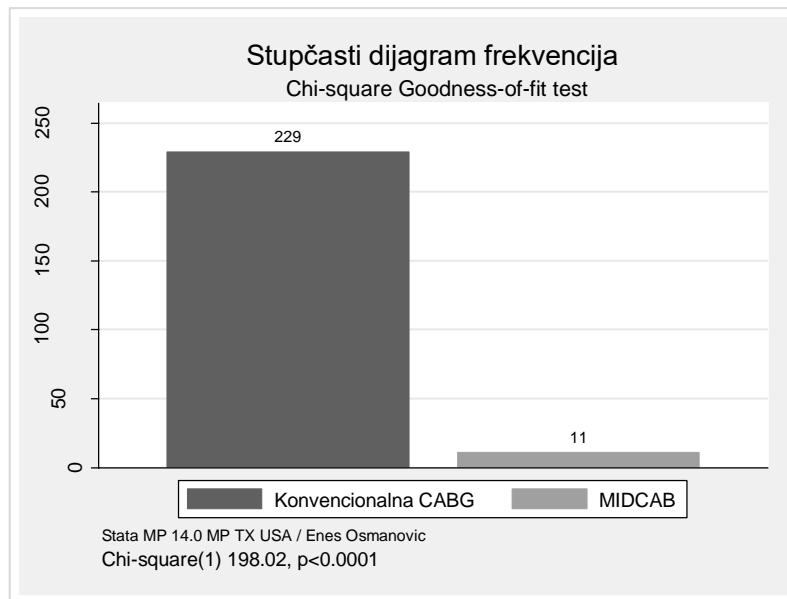
		<i>Tretman</i>			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
COPD	Da	n %	14 17.5	10 12.5	37 15.4%
	Ne	n %	66 82.5	70 87.5	203 84.6%
		n %	80 100	80 100	240 100%
	Ukupno				

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. a - Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=0.8308$, df-2, p=0.660, Cramer's V 0.0588. COPD – hronična opstruktivna bolest pluća.

Unakrsnim tabeliranjem Hi kvadrat test nezavisnosti to i dokazuje: Pearson Chi-Square $\chi^2=0.8308$, df-2, p=0.660. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacije Cramer's V 0.0588 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

10.10 Operativni pristup

Analizirajući operativni pristup (engl. operative approach) vidimo da se uglavnom radilo o konvencionalnom operativnom pristupu, rađena je klasična medijalna sternotomija za pristup operativnom polju. Na taj način urađeno je 229 bolesnika ili 95.42% dok je samo 11 bolesnika ili 4.58% imalo drugi, minimalno invazivni pristup za tzv. MIDCAB operaciju. Hi kvadrat test potvrđuje neslaganja zapaženih i teorijskih frekvecija (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=198.02$, df-1, probability p<0.0001), a Hi kvadrat test nezavisnosti potvrđuje da se radi o nezavisnim obilježjima tj. o slaboj asocijaciji ukrštenih varijabli, Pearson Chi-Square $\chi^2=0.1906$, df-2, probability p=0.909, Fisher's exact=1.000).



Slika 10-23. Bar Chart sampling distribucije operativnog pristupa.

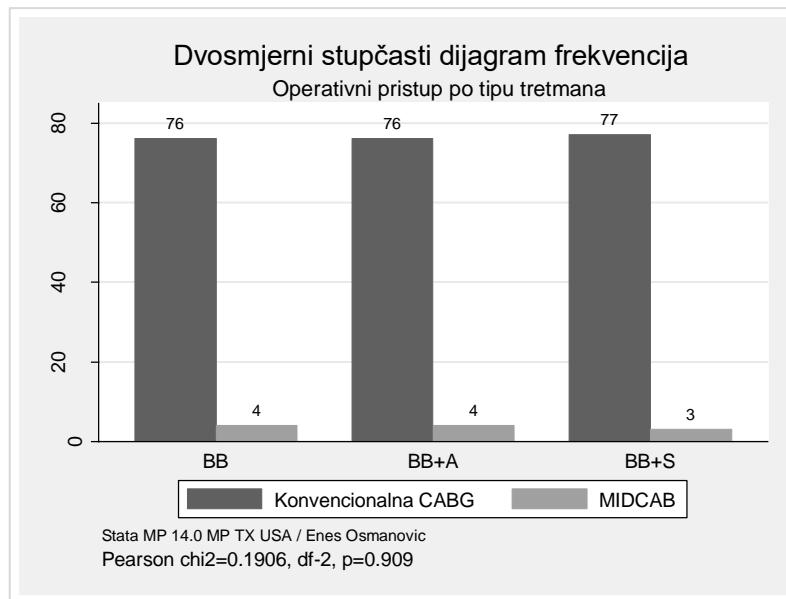
Tabela 10-11. Operativni pristup u terapijskim grupama.

		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Operativni pristup	Konvencionalni ¹³	n	76	76	77 229
		%	95.0	95.0	96.25 95.42
	MIDCAB ¹⁴	n	4	4	3 11
		%	5.0	5.0	3.75 4.58
		n	80	80	80 240
		Ukupno	100	100	100 100%
Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. MIDCAB-minimally invasive direct coronary artery bypass.; Operative approach-Operativni pristup; Hi kvadrat:Pearson Chi-square $\chi^2=0.1906$, df-2, p=0.909, Cramer's V 0.028. Fisher's exact 1.000.					

Hi kvadrat test nezavisnosti pokazuje da nije bilo značajne asocijacije ovog parametra i tretiranih grupa, operativni pristup je slučajan kriterij razvrstavanja u grupe.

¹³ Conventional-uobičajeno (medijalna sternotomija)

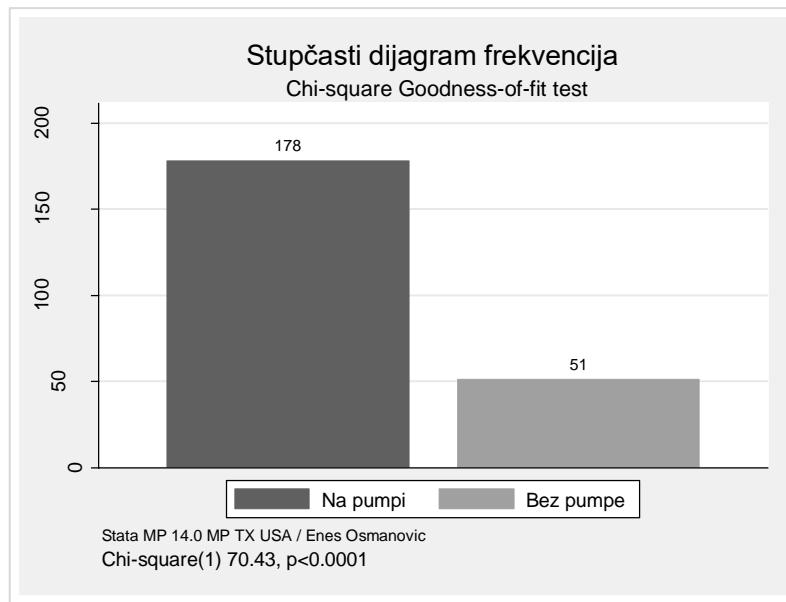
¹⁴ minimally invasive direct coronary artery bypass



Slika 10-24. Bar Chart distribucije operativnog pristupa po tipu tretmana.

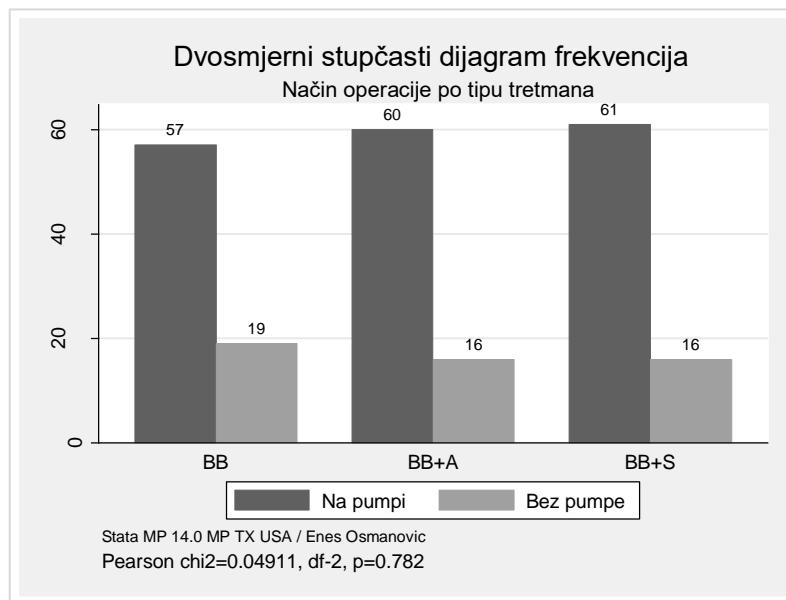
10.11 Tip operacije

S obzirom na tip operacije (engl. type of operation) uzorak je također bio neujednačen. Uglavnom su se naši kardiohiruzi odlučili da rade tzv. On-pump operativnu tehniku bilo da je to inicijalna strategija ili nužna promjena odabrane off-pump strategije u slučaju specifične situacije. Bez tzv. kardiopulmonalnog bajpasa Off-pump tehnikom urađen je 51 (22.27%) bolesnik, dok je 172 (77.33%) bilo operisano uz pomoć uređaja srce-pluća. Bipolarni Hi kvadrat test potvrđuje neslaganja zapaženih i teorijskih frekvecija (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=70.43$, df-1, probability p<0.0001).



Slika 10-25. Bar Chart sampling distribucije tipa operativnog zahvata.

Hi kvadrat test nezavisnosti potvrđuje slabu aoscijaciju ukrštenih varijabli, Pearson Chi-Square $\chi^2=0.4911$, df-2, probability p=0.782, Cramer's V 0.0463, Fisher's exact=0.814).



Slika 10-26. Bar Chart distribucije način operacije po tipu tretmana.

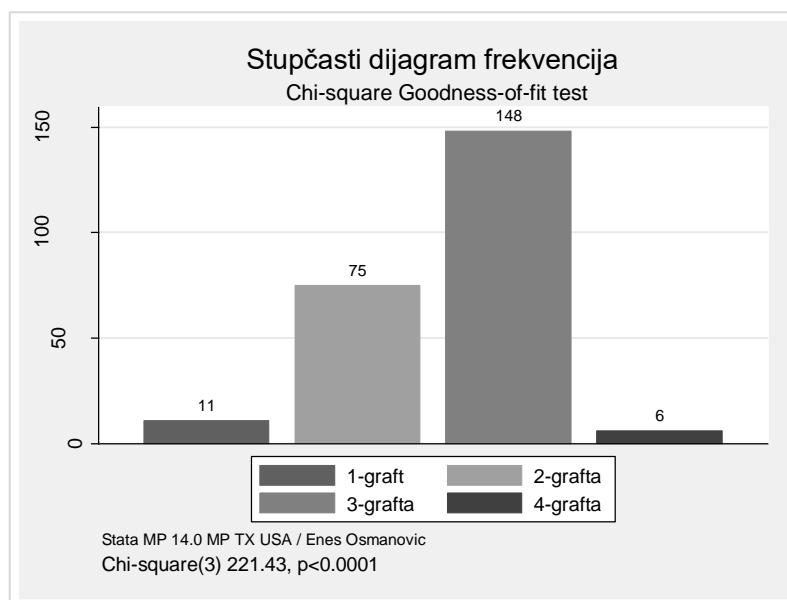
Tabela 10-12. Tip operacije u terapijskim grupama.

		Tretman			Ukupno	
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin		
Tip operacije	On-pump	n %	57 75.0	60 78.95	61 79.22	172 77.33
	Off-pump	n %	19 25.0	16 21.05	16 20.78	51 22.27
		n %	76 100	76 100	77 100	229 100%
	Ukupno					

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. On-pump-na pumpi; Off-pump-bez pumpe.; Type of Operation-tip operacije; Hi kvadrat:Pearson Chi-square $\chi^2=0.4911$, df-2, p=0.782, Cramer's V 0.0463. Fisher's exact 0.814.

Najviše bolesnika operisanih bez primjene pumpe bilo je u prvoj grupi koja je tretirana samo betablokatorom 25%, a u ostalim grupama taj udio iznosi $\approx 21\%$.

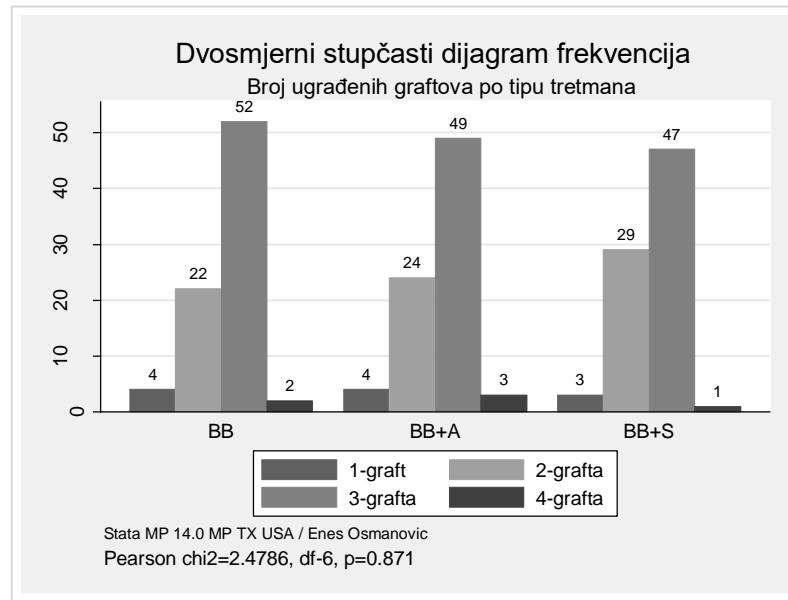
10.12 Ukupan broj graftova



Slika 10-27. Bar Chart distribucije broja ugrađenih graftova.

Uzorak nije bio ujednačen ni prema broju ugrađenih graftova (engl. total number of grafts). Značajno je bilo više bolesnika sa tri grafta 148 (61.67%) nego onih koji su dobili 2 grafta, ukupno 75 (31.25%), 4 grafta 6 bolesnika. (2.5%) ili samo 1 graft 11 bolesnika. (4.58%), a koji je uvijek bio ugrađen tokom MIDCAB operacije, a Goodnes of fit Chi-Square $\chi^2=221.433$ značajan je na nivou probability p<0.0001. Hi kvadrat test

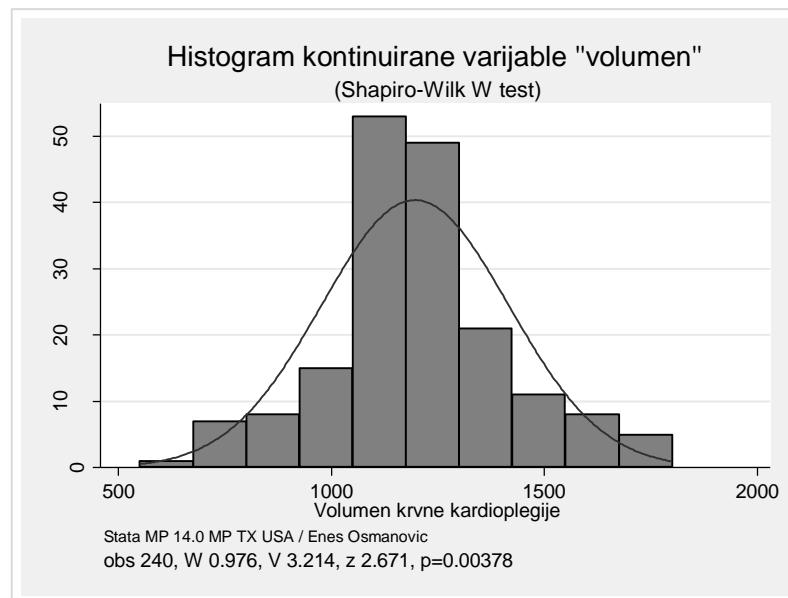
nezavisnosti pokazuje da nije bilo značajne veze u broju ugrađenih graftova i tretiranih grupa. Pearson Chi-Square $\chi^2=2.4786$, df-6, probability p=0.871, Cramer's V 0.0719.



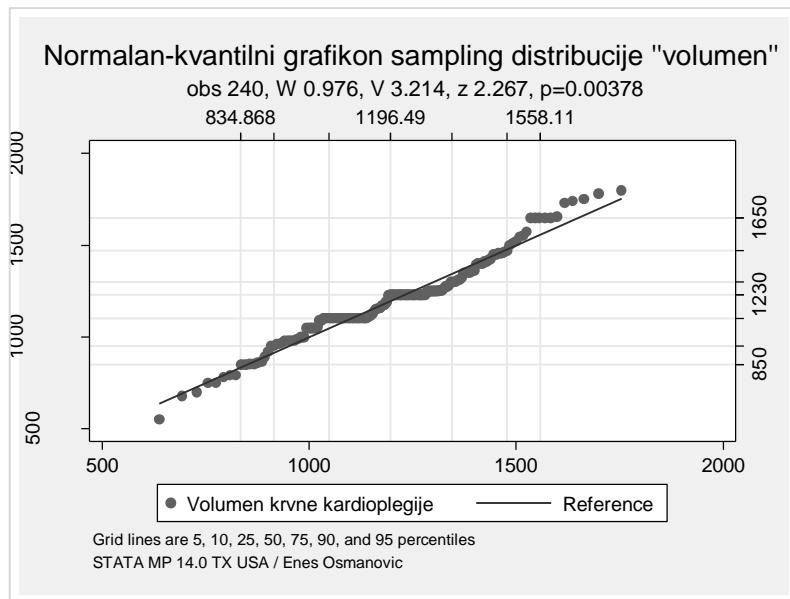
Slika 10-28. Bar Chart distribucije broja ugrađenih graftova po tipu tretmana.

10.13 Volumen krvne kardioplegije

Prosječna volumen krvne kardioplegije (engl. blood cardioplegia volume) uključenih u studiju bila je 1196.489 ± 188.1513 mililitara. Minimalan volumen je 550 mililitara, a maksimalan 1800 mililitara. Medijan distribucije 1230 mililitra, Skewness 0.2666, Kurtosis 3.653, W 0.97616, V 3.214, z 2.671, probability p=0.00378



Slika 10-29. Grafički prikaz distribucije volumena krvne kardioplegije.



Slika 10-30. Normal-quantile plot sampling distribucije volumena kardioplegije.

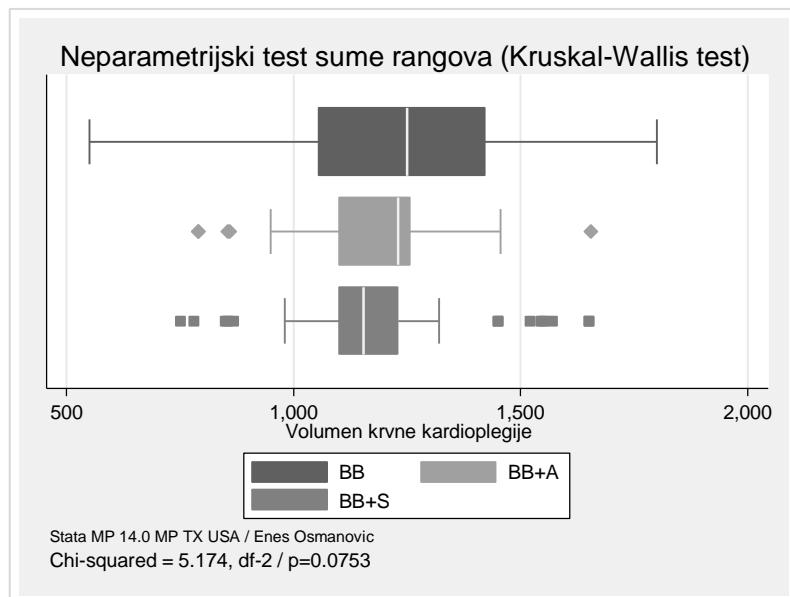
Distribucija volumena u grupi A (BB) i grupi B (BB+Amiodaron) je simetrična dok je asimetrija distribucije ovog parametra zapažena u grupi C (BB+Statin), a to ipak implicira neparametrijsku inferencijalnu statistiku kada je ovaj parametar u pitanju, (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 57, W 0.984, V 0.799, z -0.482, probability p=0.685., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 60, W 0.974, V 1.401, z 0.726, probability p=0.233., Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs. 61, W 0.938, V 3.390, z 2.634, probability p=0.0042. Primjerenim Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testom uporedili smo da li je bilo značajne razlike u volumenu krvne kardioplegije po grupama. Kruskal-Wallis test je neparametrijski i ne prepostavlja da se podaci normalno distribuiraju, a izvodi se iz "rangiranih" podataka. Rezultati testa nam pokazuju da nije bilo statistički značajne rezlike po grupama kada je ovaj parametar u pitanju (Chi-squared with ties 5.174, d.f.2, probability p=0.0753). Za dobijanje veličine effect size u Kruskal-Wallis testu prvo smo generirali novu rank-varijablu koju smo potom analizirali Anova testom sa jednim faktorom, a u izlaznom aplikativnom izvještaju dobili R^2 što je primjerena aproksimacija eta-square, odnosno primjerena procjena veličine efekta (effect size) za ovaj neparametrijski Kruskal-Wallis test.

Tabela 10-13. Kruskal-Wallis analiza volumena krvne kardioplegije po grupama.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
Volumen (ml)	BB	57	5814.00			
	BB+Amiodaron	60	5140.50	5.174	2	0.0753
	BB+Statin	61	4976.50			
<i>Effect size: Partial η^2</i>		0.0292				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta.

Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe vidimo da najveći mean-rank 5814.00 ima grupa tretirana BB, što odgovara i najvećoj vrijednosti neprekidne varijable volumena izraženog u mililitrima.



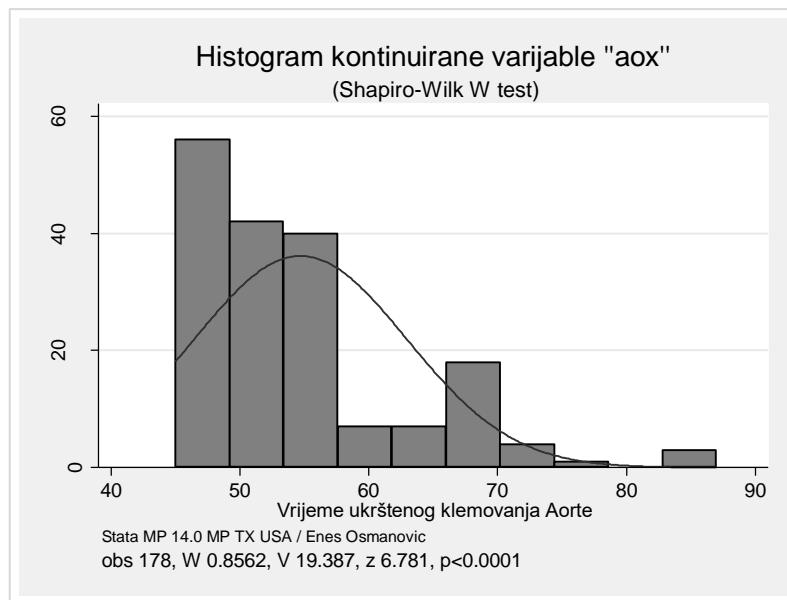
Slika 10-31. Box-Whisker plot sampling distribucije BCV po tipu tretmana.

Post hoc Bonferroni naknadna analiza koja bi nam ukazala smjer razlike bila bi suvišna i nije rađena.

10.14 Vrijeme poprečnog klemovanja aorte

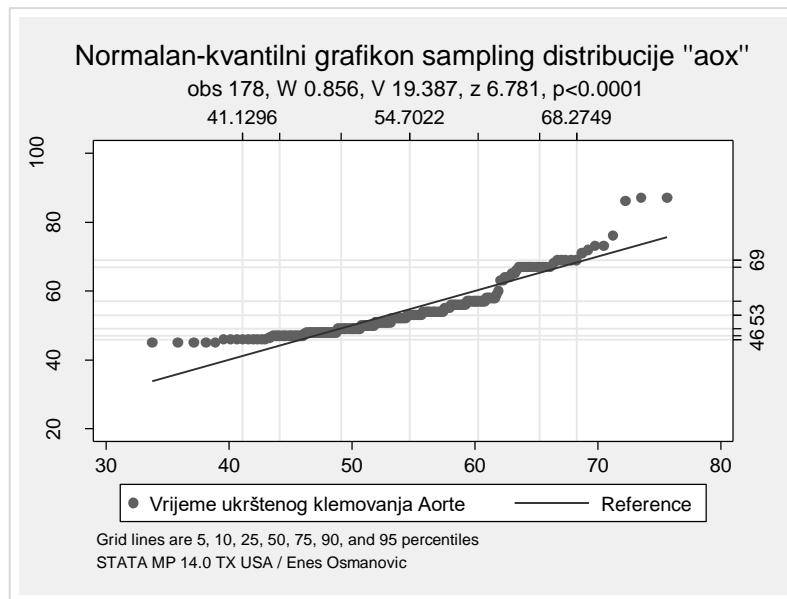
Prosječno minutno vrijeme poprečnog klemovanja aorte (engl. aortic cross-clamp time) bilo je 54 ± 8.251 minuta. Najkraće vrijeme klemovanja trajalo je 45 minuta, a najduže

87 minuta. Histogram na slici x. pokazuje nam sampling distribuciju vremena poprečnog klemovanja aorte (Aortic cross-clamp time-AoX). Normalnost distribucije provjerili smo Shapir-Wilk testom te ustanovili pozitivno asimetričnu raspodjelu ispitivanog parametra. Kod pozitivno asimetrične distribucije aritmetička sredina 54.702, medijan 53 minuta, a modalna vrijednost je 48 minuta, Skewness 1.5054, Kurtosis 5.4958, Shapiro-Wilk W test for normal data, obs 178, W 0.8562, V 19.387, z 6.781, probability p<0.0001. Distribucija minutnog vremena poprečnog klemovanja aorte po grupama prikazana je histogramom na slici.



Slika 10-32. Grafički prikaz sampling distribucije aortic-cross clamp vremena.

Tipičan izgled Normal quantile probability plota kod asimetrije distribucije u desno ima oblik inverznog slova "C" jasno se može uočiti na grafikonu koji slijedi.



Slika 10-33. Normal-quantile plot distribucije aortic-cross clamp vremena.

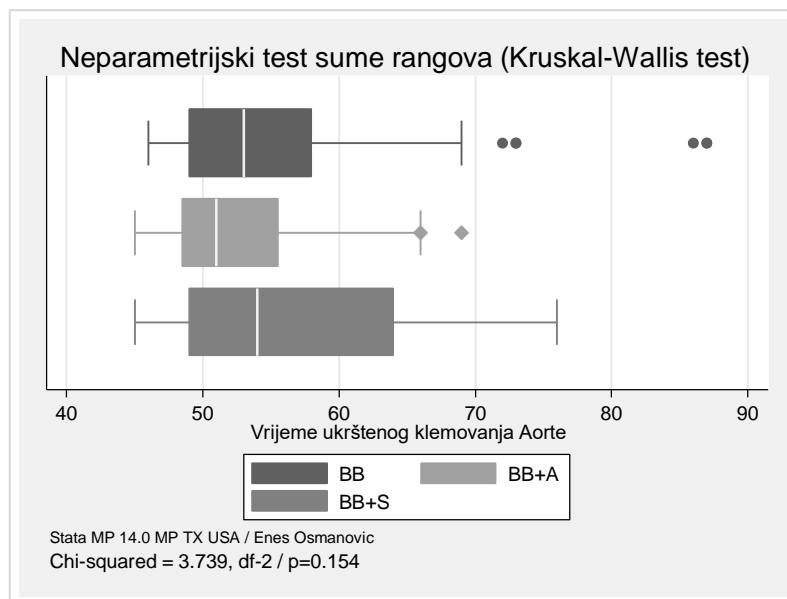
Asimetrija u distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 57, W 0.81, V 9.87, z 4.922, probability p<0.0001., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 60, W 0.91, V 4.48, z 3.23, probability p=0.0006., Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 61, W 0.905, V 5.201, z 3.5, probability p<0.0001. Potom smo provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ovaj parametar u pitanju po grupama neparametrijskim Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testom, rezultat testa nije otkrio statistički značajnu razliku u randomiziranim grupama, a to znači da su po ovom parametru grupe bile iste. Za dobijanje veličine effect size u Kruskal-Wallis testu generisali smo također novu rank-varijablu za parametar vremena poprečnog klemovanja aorte. Potom smo ranigrane podatke analizirali Anova testom za jedan faktor i tako dobili koeficijent R². Veličina razlike (effect size) izražena pomoću pokazatelja eta kvadrata (η^2) nije nužna za interpretaciju zbog zanemarivog uticaja, Effect size: Partial $\eta^2=0.0211$ te je razlika između srednjih vrijednosti parametra (individualna, unutargrupna varijansa) i srednjih vrijednosti po grupama (međugrupna varijansa) stvarno mala. Prema Kohenovoj klasifikaciji 0.01 ima mali uticaj, 0.06 kao srednji uticaj i 0.14 kao veliki uticaj Ref.

Tabela 10-14. Kruskal-Wallis test poprečnog klemovanja aorte po grupama.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parameter	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
AoX (min.)	BB	57	5462.00			
	BB+Amiodaron	60	4746.50	3.739	2	0.154
	BB+Statin	61	5722.50			
Effect size: Partial η^2	0.0211					

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta AoX-Aortic cross-clamp time (poprečno klemovanje aorte).

U tabeli vidimo da grupa C ima mean-rank 5722.50 a to ukazuje i na najveći medijan AoX vremena iskazanog u minutama, ali ta razlika nema statističku značajnost Chi Square 3.739, df-2, probability p=0.154.

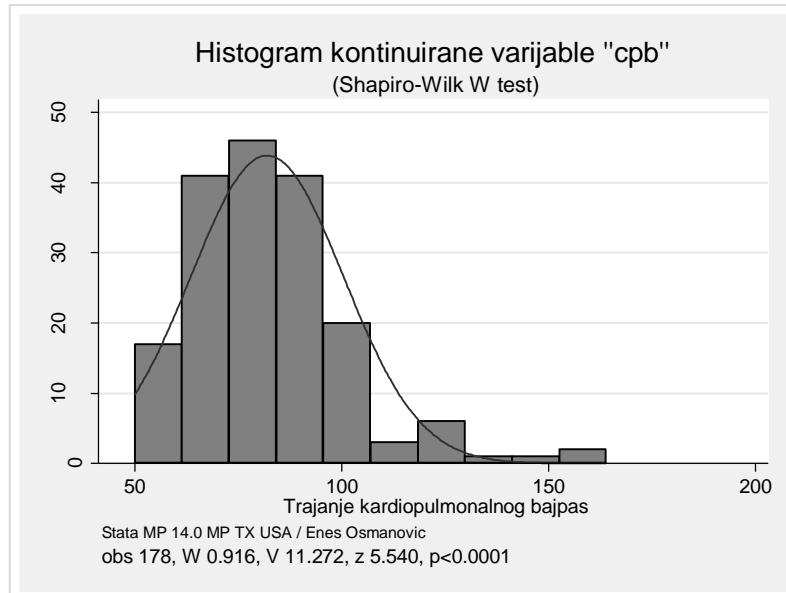


Slika 10-34. Box-Whisker plot distribucije AoX vremena po tipu tretmana.

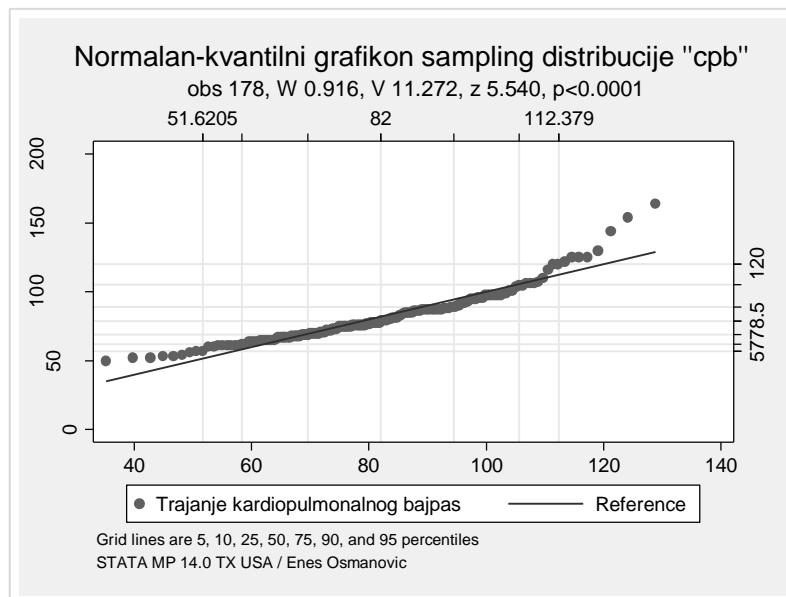
10.15 Trajanje kardiopulmonalnog bajpasa (CPB)

Prosječno minutno vrijeme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa (engl. cardiopulmonary bypass duration) bilo je 82 (18.469) minuta. Najkraće CPB vrijeme trajalo je 50 minuta, a najduže 164 minute. Histogram na slici x. pokazuje nam sampling distribuciju CPB (Cardiopulmonary bypass duration). Normalnost distribucije provjerili smo Shapir-Wilk testom te ustanovili pozitivno asimetričnu raspodjelu analiziranog parametra. Kod

pozitivno asimetrične distribucije aritmetička sredina 82, medijan 78.5 minuta nalaze se desno od modalne vrijednosti koja ovde iznosi 87 minuta, Skewness 1.341, Kurtosis 6.065, Shapiro-Wilk W test for normal data, obs 178, W 0.916, V 11.272, z 5.540, probability p<0.0001.



Slika 10-35. Grafički prikaz distribucije vremena kardiopulmonalnog bajpasa.



Slika 10-36. Normal-quantile plot distribucije CPB vremena.

Asimetrija u distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku inferencijalnu statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 57, W 0.87, V 6.67, z 4.078, probability p=0.0002., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 60, W

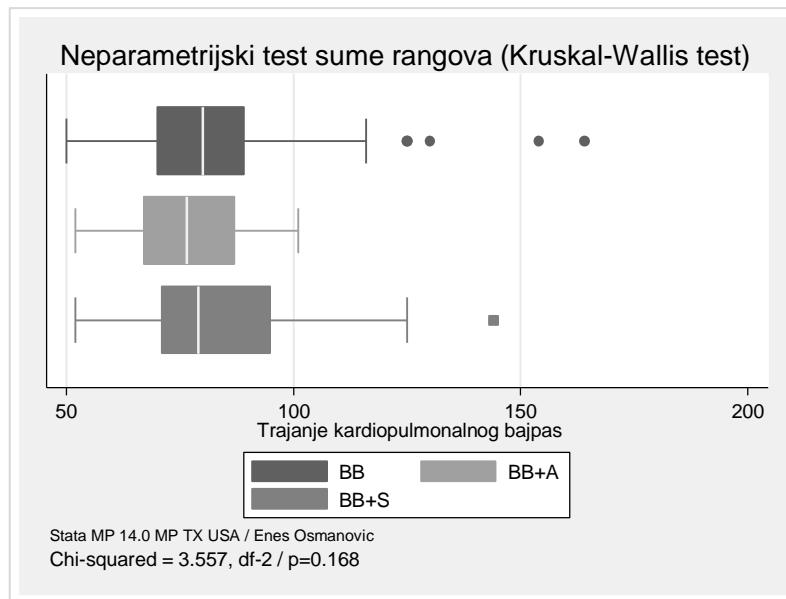
0.976, V 1.253, z 0.486, probability p=0.313., Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 61, W 0.959, V 2.207, z 1.708, probability p=0.043. Potom smo provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ovaj parametar u pitanju po grupama neparametrijskim Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testom, rezultat testa nije otkrio statističku značajnu razliku u vremenu kardiopulmonalnog bajpasa u randomiziranim grupama, a to znači da su po tom parametru grupe bile iste (chi-squared 3.557, 2 d.f., probability p=0.168. Za dobijanje veličine effect size u Kruskal-Wallis testu generisali smo novu rank-varijablu za parametar trajanja kardiopulmonalnog bajpasa. Potom smo ranigrane podatke analizirali Anova testom za jedan faktor, a u izlaznom izvještaju dobili koeficijent R^2 što je adekvatna aproksimacija eta-square. Veličina razlike izražena pomoću pokazatelja eta kvadrata (η^2) nije nužna za interpretaciju zbog zanemarivog uticaja, Effect size: Partial $\eta^2=0.0201$ te je stvarna razlika između srednjih vrijednosti po grupama mala.

Tabela 10-15. Kruskal-Wallis trajanja kardiopulmonalnog bajpasa po grupama.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
CPB (min.)	BB	57	5206.00			
	BB+Amiodaron	60	4792.00	3.557	2	0.168
	BB+Statin	61	5933.00			
<i>Effect size: Partial η^2</i>	<i>0.0201</i>					

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta. CPB- Cardiopulmonary bypass duration (trajanje kardiopulmonalnog bajpasa).

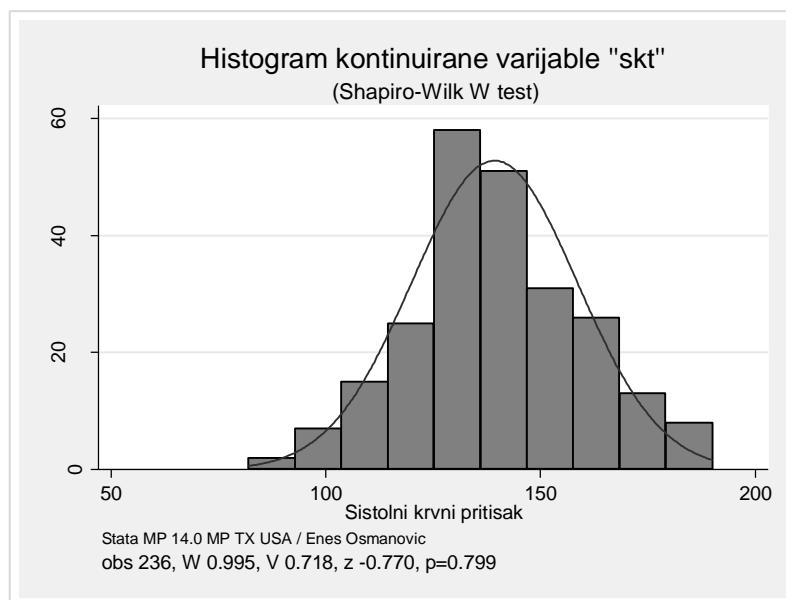
Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 5933 ima grupa tretirana BB+Statin, što odgovara najvećoj vrijednosti vremena kardiopulmonalnog bajpasa izraženog u minutama.



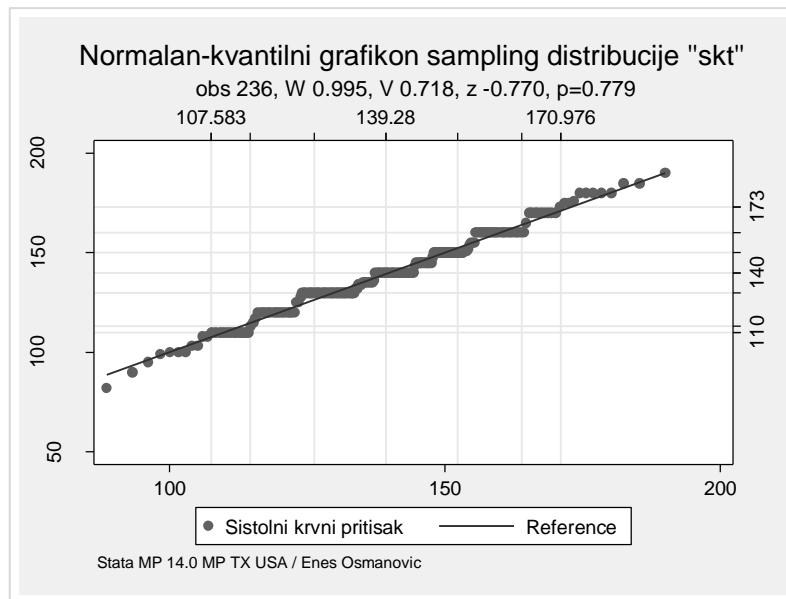
Slika 10-37. Box-Whisker plot distribucije CPB vremena po tipu tretmana.

10.16 Sistolni krvni pritisak (SBP)

Sistolni krvni pritisak (engl. systolic blood pressure) u prosjeku je iznosio 139.27 mmHg. ± 19.27 . Najniže izmjereni tlak je 82 mmHg, a najviši 190 mmHg. Histogram na slici pokazuje nam sampling distribuciju SBP. Normalnost distribucije provjerili smo Shapiro-Wilk testom te ustavili simetričnu raspodjelu analiziranog parametra. Skewness 0.035, Kurtosis 3.034, Shapiro-Wilk W test for normal data, obs 236, W 0.995, V 0.718, z -0.770, probability p=0.779.



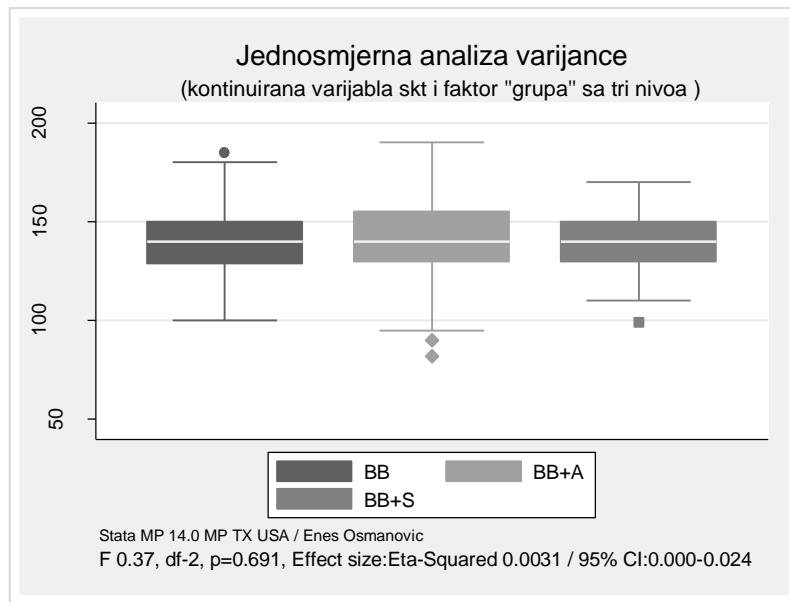
Slika 10-38. Grafički prikaz distribucije sistolnog krvnog pritiska.



Slika 10-39. Normal-quantile plot distribucije sistolnog krvnog pritiska.

Normalnost sampling distribucije analiziranog parametra zapažena je i po grupama što implicira parametrijsku inferencijalnu statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.980, V 1.347, z 0.652, probability p=0.257., Shapiro-Wilk W test za drugu BB+Amiodaron grupu obs 76, W 0.992, V 0.504, z -1.495, probability p=0.932., Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.991, V 0.558, z -1.277, probability p=0.899. Sampling distribucija sistolnog krvnog pritiska po grupama prikazana je histogramom na slici.

Potom smo provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ovaj parametar u pitanju po grupama primjerenim parametrijskim ANOVA testom, rezultat testa nije otkrio statističku značajnu razliku u sistolnom krvnom pritisku u randomiziranim grupama, a to znači da su po tom parametru grupe bile iste (F 0.37, with 2 d.f., probability p=0.691). Prosječan krvni pritisak je u tretiranim grupama ≈ 140 mmHg.



Slika 10-40. Box-Whisker plot sistolnog krvnog pritiska po tipu tretmana.

Tabela 10-16. Prikaz analize varijance kvantitativne zavisne varijable – SKP.

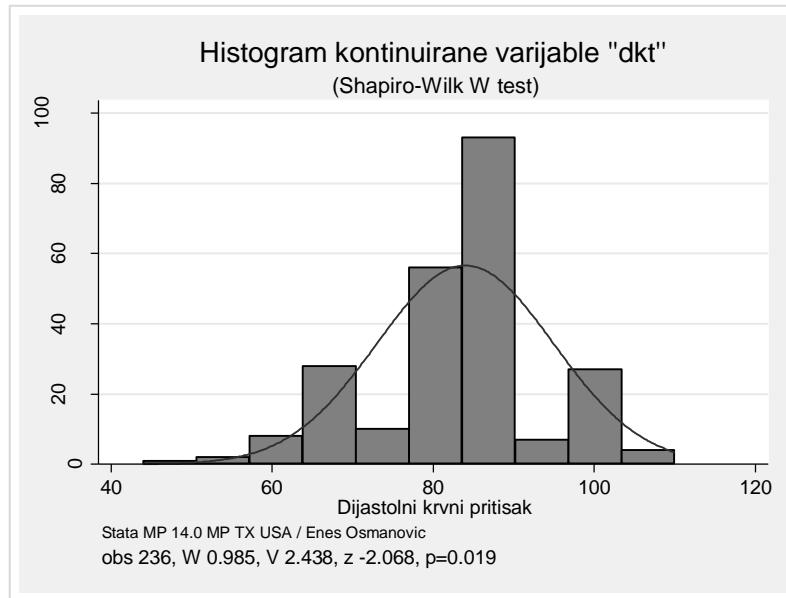
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	n	Mean	SD
BB	80	140.78	21.22
SKP BB+Amiodaron	76	138.42	21.37
BB+Statin	80	138.58	14.72
<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>			
Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square
Između grupa	2	276.24	138.12
Unutar grupe	233	86987.3	373.33
Ukupno	235	87263.54	371.33
		F	p
		0.37	0.691
		Effect size Partial η^2	
		0.0031	

Legenda: n-broj ispitanika; SKP (mmHg)-sistolni krvni pritisak; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models 95% CI:0.000-0.024). Bartlett's test for equal variances: chi2(2)=12.8692 p=0.002.

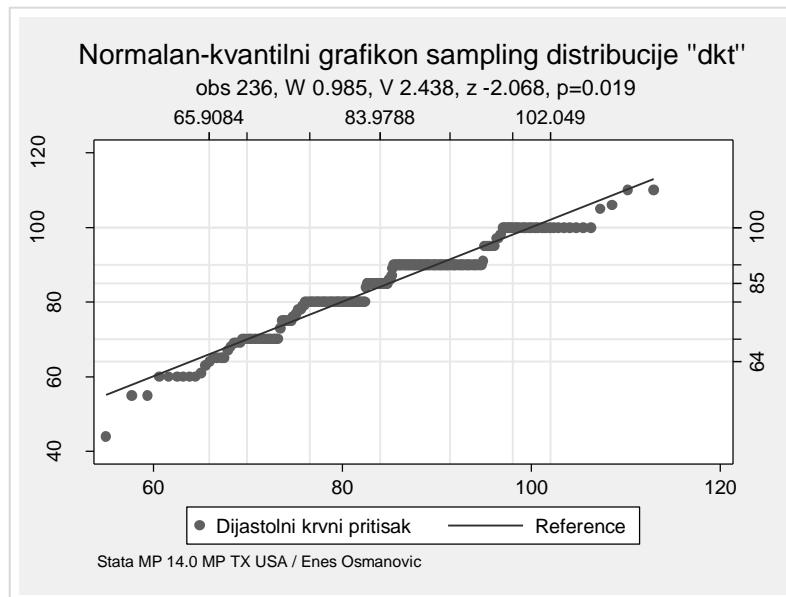
10.17 Dijastolni krvni pritisak (DKP)

Dijastolni krvni pritisak (engl. dyastolic blood pressure) u prosjeku je iznosio 93.97 mmHg. (SD 10.98). Najniže izmjereni dijastolni krvni pritisak je 44 mmHg, a najviši 110 mmHg. Histogram na slici x. pokazuje nam sampling distribuciju DKP. Normalnost

distribucije provjerili smo Shapir-Wilk testom te ustanovili simetričnu raspodjelu analiziranog parametra. Skewness 0.035, Kurtosis 3.034, Shapiro-Wilk W test for normal data, obs 236, W 0.985, V 2.438, z -2.068, p=0.019.



Slika 10-41. Grafički prikaz distribucije dijastolnog krvnog pritiska.



Slika 10-42. Normal-quantile plot sampling distribucije dijastolnog krvnog pritiska.

Asimetrija sampling distribucije analiziranog parametra zapažena samo u B grupi te smo uradili neparametrijsku inferencijalnu statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.990, V 0.678, z -0.850, probability p=0.802, Shapiro-Wilk W test za

BB+Amiodaron grupu obs 78, W 0.943, V 3.768, z 2.902, probability p=0.0018, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 78, W 0.976, V 1.591, z 1.016, probability p=0.154.

Tabela 10-17. Kruskal-Wallis test dijastolnog krvnog pritiska tretiranih grupa.

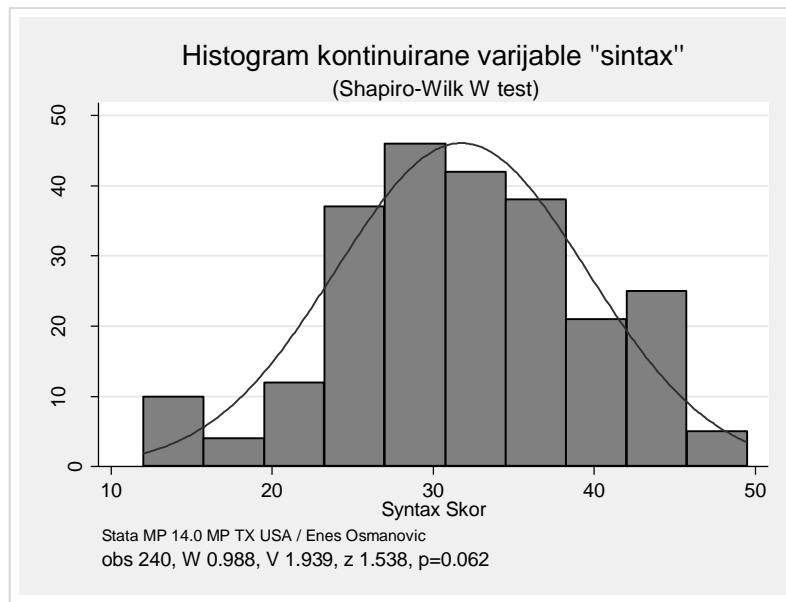
Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
DKP (mmHg)	BB	80	9749.00	1.511		
	BB+Amiodaron	78	8648.50		2	
	BB+Statin	78	9568.50			0.459
<i>Effect size: Partial η²</i>		<i>0.014</i>				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta. DKP-dijastolni krvni pritisak (mmHg).

Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 9749 ima grupa tretirana BB što odgovara najvećoj vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska. Možemo zaključiti da grupa A ima najveću medijanu (85 mmHg.) od ostale dvije tretirane grupe ali ta razlika nema statičku značajnost Chi Square 1.511, df-2, probability p=0.459.

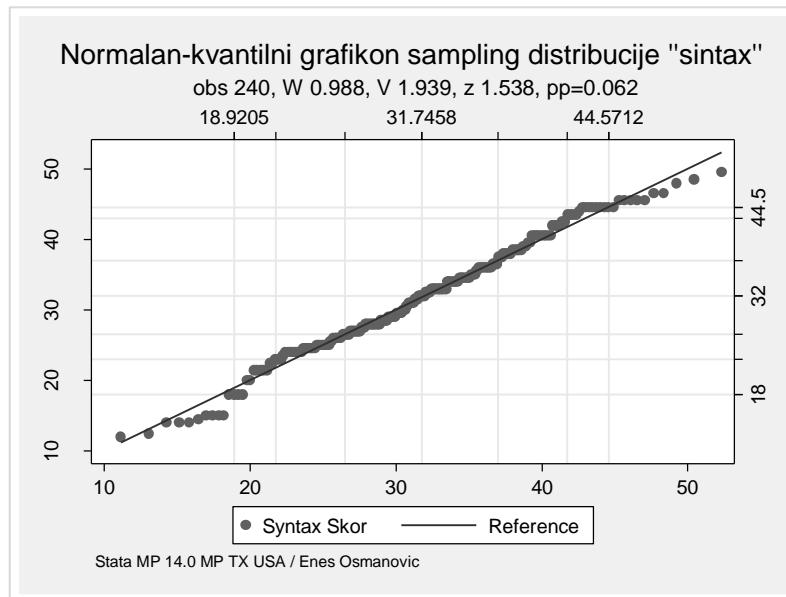
10.18 Sintax skor

Sintax skor (engl. Syntax score) u prosjeku je iznosio 31.74 ± 7.79 . Najniže izmјeren Sintax skor je 12, a najviši 49.5. Histogram pokazuje sampling distribuciju Sintax skora. Normalnost distribucije provjerili smo Shapir-Wilk testom te ustanovili simetričnu raspodjelu analiziranog parametra. Skewness -0.085, Kurtosis 2.711, Shapiro-Wilk W test for normal data, obs 240, W 0.988, V 1.939, z 1.538, probability p=0.062.

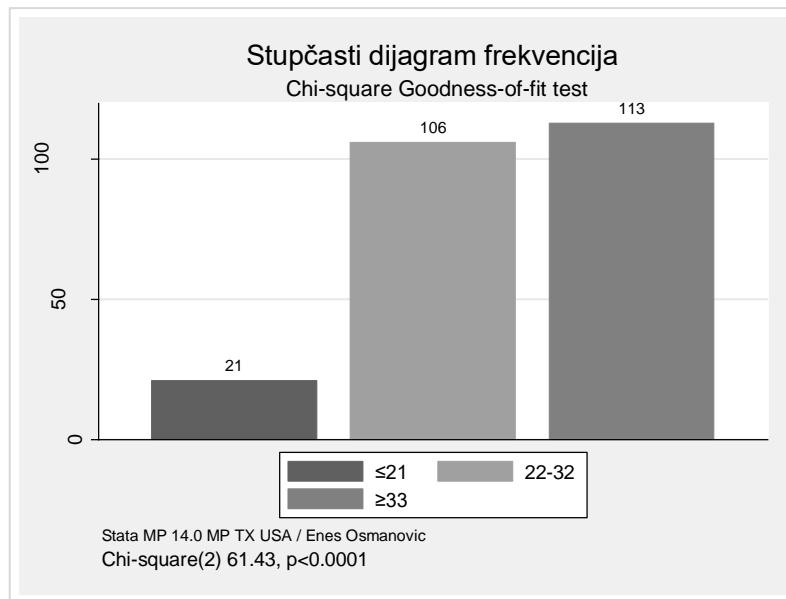


Slika 10-43. Grafički prikaz sampling distribucije Sintax skora.

Sampling distribucije analiziranog parametra po grupama je simetrična što je pretpostavka parametrijske inferencijalne statistike (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.984, V 1.031, z 0.067, probability p=0.473, Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 80, W 0.985, V 1.004, z 0.009, probability p=0.496, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.985, V 1.019, z 0.04, probability p=0.483.



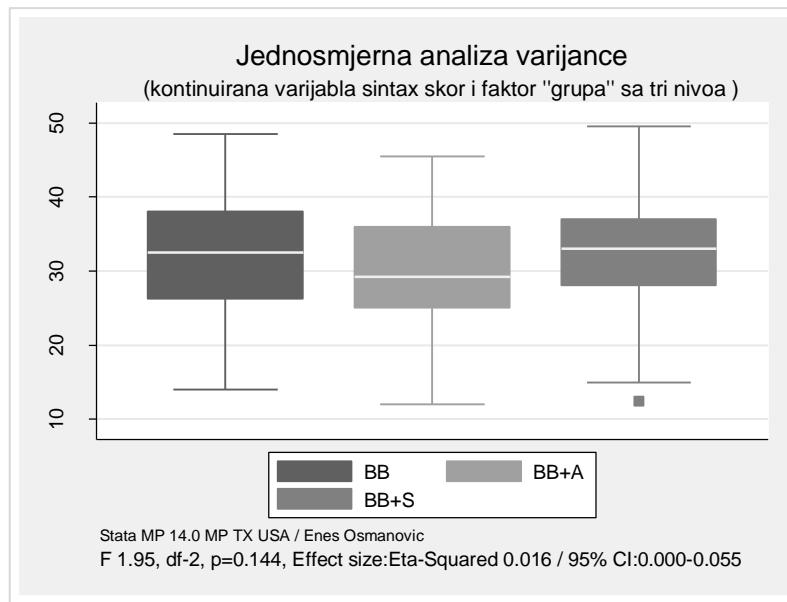
Slika 10-44. Normal-quantile plot sampling distribucije Sintax scora.



Slika 10-45. Bar Chart sampling distribucije kategorija Sintax scora.

S obzirom na kategorije Sintax skora iz grafikona se vidljivo da je najzastupljenija treća kategorija sa bodovnim skorom ≥ 33 , a potom druga kategorija bodovni skor 22-32. Bodovni scor ≤ 21 imalo je samo 14 bolesnika. 29 bolesnika sa sintaxom ≥ 33 bilo je u drugoj B grupi, dok je u trećoj C grupi bilo najviše bolesnika sa bodovnim skorom ≥ 33 . Hi kvadrat test nezavisnosti pokazuje da nije bilo značajne asocijacije kategorija skora i tratmana, već da je to slučajan kriterij razvrstavanja u pojedine grupe, Pearson Chi-Square(4)=8.5755, probability p=0.073

Provjerili smo da li je bilo statistički značajne razlike kontinuiranog obilježja bodovnog skora po grupama parametrijskim ANOVA testom, rezultat testa nije otkrio statističku značajnu razliku u sintaks skoru između randomiziranih grupa, a to znači da su i po ovom parametru grupe bile ujednačene (F 1.95, 2 d.f., probability p=0.144).



Slika 10-46. Box-Whisker plot analize varijance Sintax skora po tipu tretmana.

Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrijednostima Sintax skora u nezavisnim tretiranim grupama (faktor). F-statistik koji predstavlja varijansu između grupa podijeljenu varijansom unutar grupa nije značajan, F 1.95, df-2, probability p=0.144. Veličina utvrđene stvarne razlike izražena mjerom veličine efekta (Partial η^2 0.016) vrlo je mala, praktično zanemariva. Post hoc test radi utvrđivanja smjera razlike u ovakvnom slučaju nije nužan.

Tabela 10-18. Prikaz ANOVA kvantitativne zavisne varijable – Sintax skor.

Syntax Score		n	Mean	SD
	BB	80	31.80	8.31
Sintax skor	BB+Amiodaron	76	30.50	7.88
	BB+Statin	80	32.93	7.04

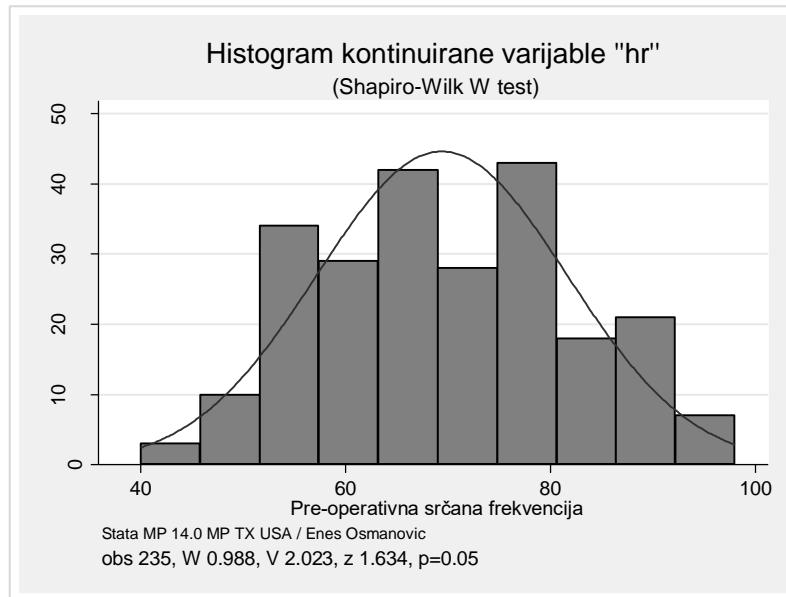
Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)

Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2
Između grupe	2	235.57	117.78	1.95	0.144	0.016
Unutar grupe	237	14294.91	60.316			
Ukupno	239	14530.49	60.797			

Legenda: n-broj ispitanika; Sintax score-sintax skor; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.016 (95% CI:0.000-0.055).

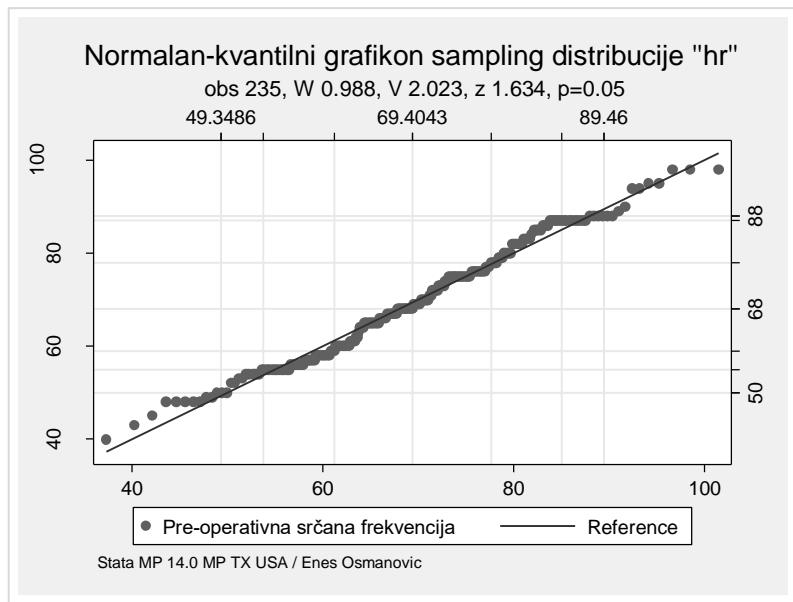
10.19 Preoperativna srčana frekvencija

Preoperativna srčana frekvencija (engl. heart rate, beats/minuts) u prosjeku je iznosila $68/\text{minuti} \pm 12.19$. Najniže izmjerena srčana frekvencija je 40 mmHg, a najviša 98/minuti. Histogram na slici pokazuje nam sampling distribuciju srčane frekvencije. Distribuciju smo provjerili Shapir-Wilk testom te ustanovili asimetričnu raspodjelu analiziranog parametra. Skewness 0.128, Kurtosis 2.34, Shapiro-Wilk W test for normal data, obs 235, W 0.988, V 2.023, z 1.634, probability p=0.05.



Slika 10-47. Grafički prikaz sampling distribucije srčane frekvencije.

Simetrična sampling distribucija analiziranog parametra implicira parametrijsku inferencijalnu statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 76, W 0.985, V 0.984, z -0.03, probability p=0.514, Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 79, W 0.978, V 1.499, z 0.811, probability p=0.208, i test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.966, V 2.31, z 1.855, probability p=0.05.



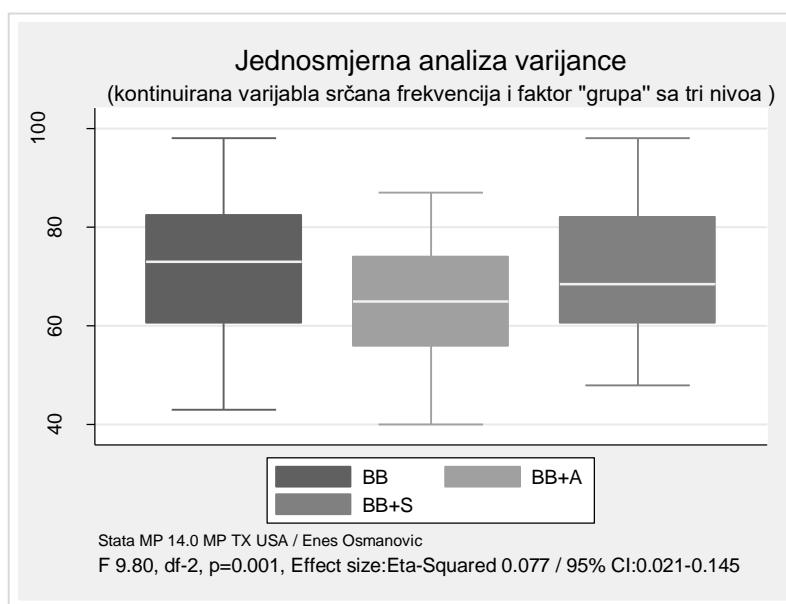
Slika 10-48. Normal-quantile plot sampling distribucije srčane frekvencije.

Provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ovaj parametar u pitanju po grupama parametrijskim ANOVA testom, a rezultat testa otkrio nam je statističku značajnu razliku u srčanoj frekvenci u randomiziranim grupama. To znači da se unutargrupna, individualna varijansa analiziranog parametra razlikuje od međugrupne varijance, odnosno da su se grupe po tom parametru značajno razlikovale ($F 9.80, 2 \text{ d.f.}$, probability $p=0.001$). Provedena post hoc Bonferroni analiza (Comparison of Pre-operative Heart rate by Groups) govori nam da se srednja vrijednost srčane frekvencije u drugoj grupi (kombinovani tretman BB+Amiodaron) značajno razlikuje od srednjih vrijednosti srčane frekvencije druge dvije grupe. Test ne otkriva razliku između 1 i 3 grupe tj. nema razlike u srčanoj frekvenci između grupe tretirane samo BB i grupe sa kombinovanom terapijom BB+Statin. Veličina efekta iskazana Eta-kvadratom ovde iznosi 0.077 i prema Kohenovom kriteriju radi se o maloj do umjerenoj veličini efekta. Podsjecanja radi prema Kohenovoj klasifikaciji 0.01 ima mali uticaj, 0.06 kao srednji uticaj i 0.14 kao veliki uticaj.

Tabela 10-19. Prikaz analize varijance kvantitativne varijable – srčana frekvencija.

Summary of Heart rate		n	Mean	SD		
Srčana frekvencija	BB	76	72.34	12.70		
	BB+Amiodaron	79	64.67	10.49		
	BB+Statin	80	71.28	11.99		
<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>						
Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2
Između grupa	2	2709.69	1354.82	9.80	0.0001	0.077
Unutar grupe	232	32078.93	138.271			
Ukupno	234	34788.59	148.669			

Legenda: n-broj ispitanika; Heart rate-srčana frekvencija; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.077 (95% CI:0.021-0.145).

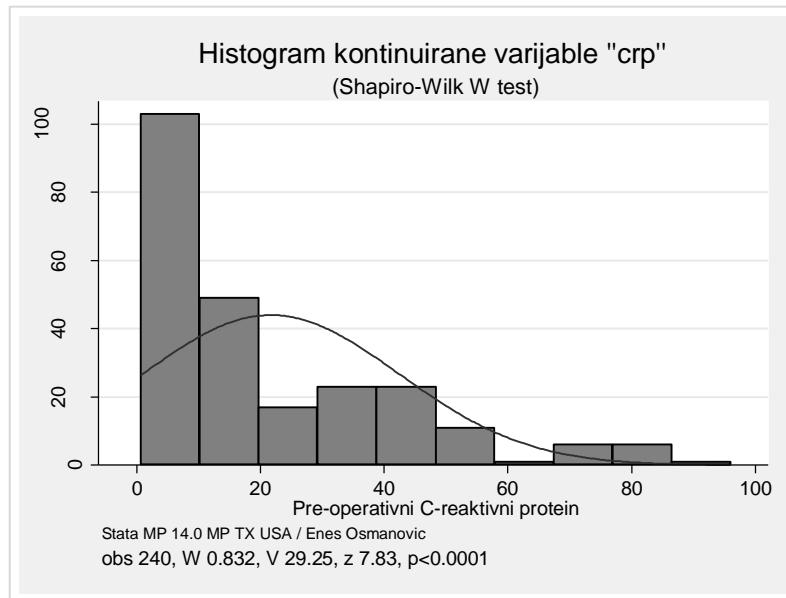


Slika 10-49. Box-Whisker plot ANOVA srčane frekvencije po tipu tretmana.

10.20 Preoperativni C-reaktivni protein (CRP)

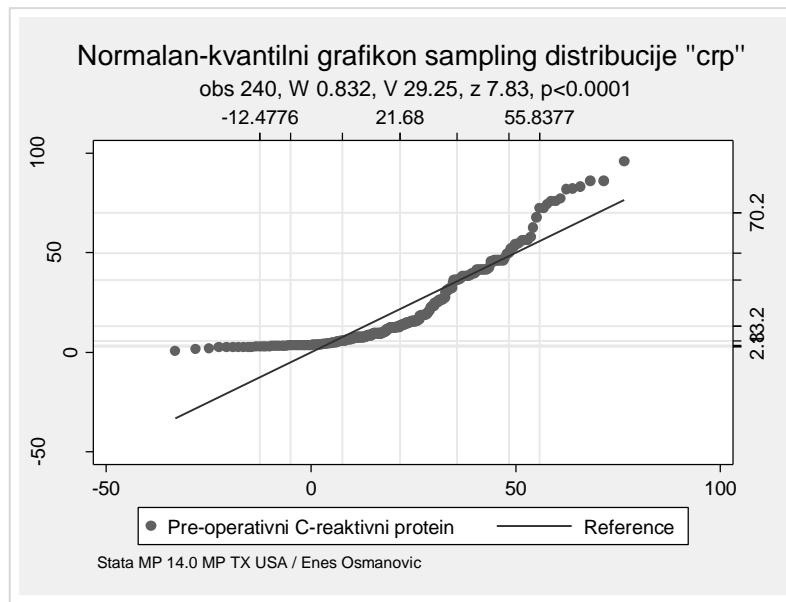
Prosječna vrijednost CRP (engl. C-reactive protein, mg/L) ispitanika uključenih u studiju bila je 21.68 ± 20.76 mg/L. Minimalan CRP je 1.96 mg/L, a maksimalan 96 mg/L. Medijan distribucije 13 mg/L, Skewness 1.35, Kurtosis 4.26, Shapiro-Wilk W test for normal data CRP je signifikantan te možemo reći da je distribucija izrazito asimetrična

(obs 240, W 0.832, V 29.25, z 7.83, probability p<0.0001) te smo za ovaj parametar uradili neparametrijski Kruskal-Wallis-ov test provjeravajući međugrupnu razliku. Vrijednosti koeficijenta distribucije CRP Kurtosis 4.26 (lako spljoštena) i koeficijent Skewness 1.35, mogu se protumačiti kao leptokurtična, izrazito pozitvna ili desna asimetrija distribucije, što znači da je u uzorku ipak učestalija vrijednost CRP-a bio ispod prosječnih 21.68 mg/L što se iz oblika distribucije i može vidjeti. Modalna vrijednost CRP-a je 3.6 mg/L.



Slika 10-50. Grafički prikaz samplingu distribucije C-reaktivnog proteina.

Asimetrija distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.836, V 11.209, z 5.295, probability p<0.0001., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 80, W 0.817, V 12.524, z 5.538, probability p<0.0001, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.817, V 12.539, z 5.541, probability p<0.0001.



Slika 10-51. Normal-quantile plot sampling distribucije C-reaktivnog proteina.

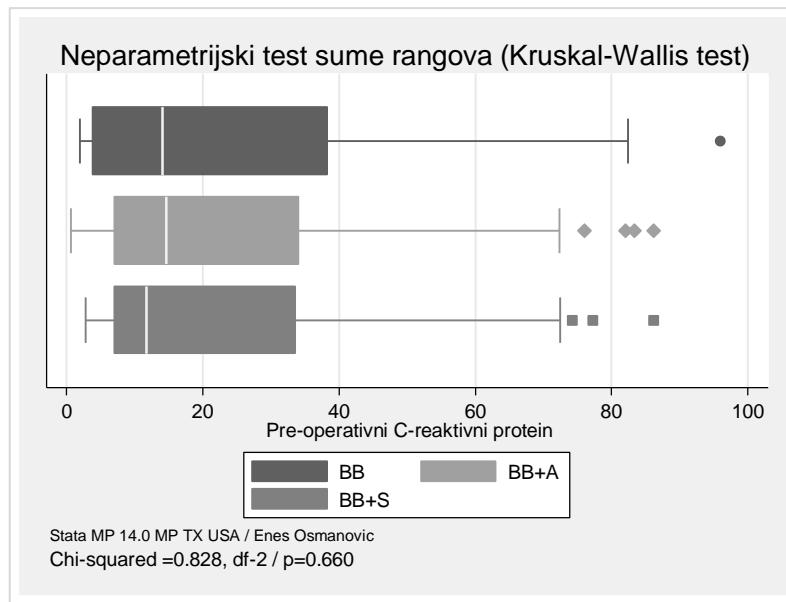
Potom smo provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ovaj parametar u pitanju po grupama neparametrijskim Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testom, rezultat testa nije otkrio statističku značajnu razliku CRP-a u randomiziranim grupama, a to znači da su i po ovom parametru grupe bile ujednačene (Chi-squared=0.828 with 2 d.f. probability p=0.660).

Tabela 10-20. Kruskal-Wallis test C-reaktivnog proteina tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
CRP (mg/L)	BB	80	9211.50			
	BB+Amiodaron	78	10001.5	0.828	2	0.660
	BB+Statin	78	9706.00			
Effect size: Partial η^2	0.0035					

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; p-value; Effect size- veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat. CRP-C-reaktivni protein.

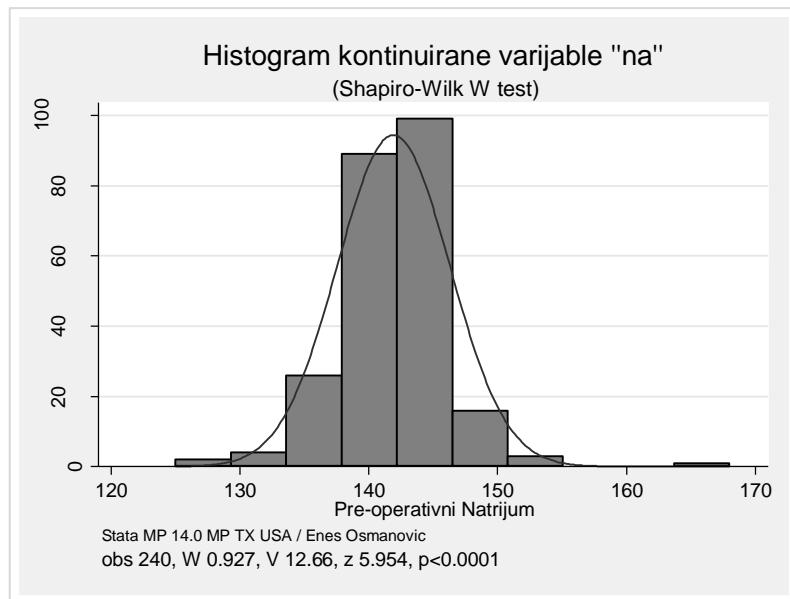
Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 10001.5 ima grupa tretirana BB+Amiodaron što odgovara i najvećoj vrijednosti medijana CRP.



Slika 10-52. Box-Whisker plot sampling distribucije CRP-a po tipu tretmana.

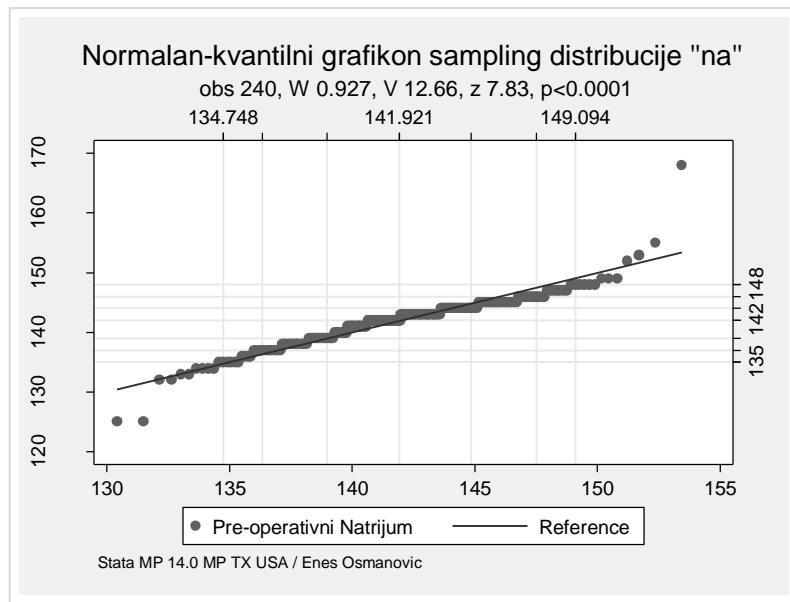
10.21 Preoperativna vrijednost Natrijuma

Prosječna preoperativna vrijednost natrijuma ispitanika uključenih u studiju bila je 141.92 ± 4.36 mmol/L. Minimalna vrijednost natrija je 125 mmol/L, a maksimalna 168 mmol/L. Medijan distribucije 142 mmol/L. Shapiro-Wilk W test for normal data je signifikantan te možemo reći da je distribucija izrazito asimetrična (obs 240, W 0.927, V 12.66, z 5.954, probability p<0.0001) te smo za ovaj parametar uradili neparametrijski Kruskal-Wallisov test provjeravajući međugrupnu razliku. Vrijednosti koeficijenta distribucije Natrija Kurtosis 9.13 (ušiljena) i koeficijent Skewness 0.34, ukazuju na leptokurtičnu, lako negativnu ili lijevu asimetriju distribucije, a to znači da je u uzorku učestalija bila vrijednost natrijuma iznad prosječnih 141 mmol/L što se iz oblika distribucije i može vidjeti. Modalna vrijednost Na je 143 mmol/L.



Slika 10-53. Grafički prikaz sampling distribucije Natrijuma.

Asimetrija distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.84, V 10.93, z 5.24, probability p<0.0001., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 80, W 0.94, V 3.56, z 2.78, probability p=0.0026, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.89, V 0.896, z -0.241, probability p=0.595.



Slika 10-54. Normal-quantile plot sampling distribucije Natrijuma.

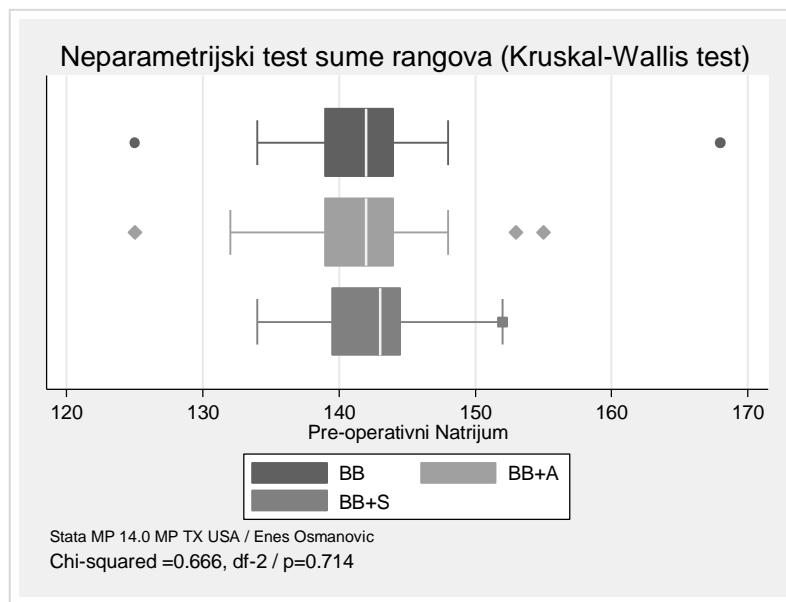
Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test nije otkrio statističku značajnu razliku Natrijuma u randomiziranim grupama, a to znači da su po ovom parametru grupe bile ujednačene (Chi-squared=0.666 with 2 d.f., probability p=0.714), tabela x i slika x.

Tabela 10-21. Kruskal-Wallis test analiza Natrijuma tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
Natrijum (mmol/L)	BB	80	9617.50			
	BB+Amiodaron	80	9293.50	0.666	2	0.714
	BB+Statin	80	10009.0			
<i>Effect size: Partial η²</i>		0.0028				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- veličina uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta.

Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 10009 ima grupa tretirana BB+Statin što odgovara najvećoj vrijednosti medijana Natrijuma u ovoj grupi.

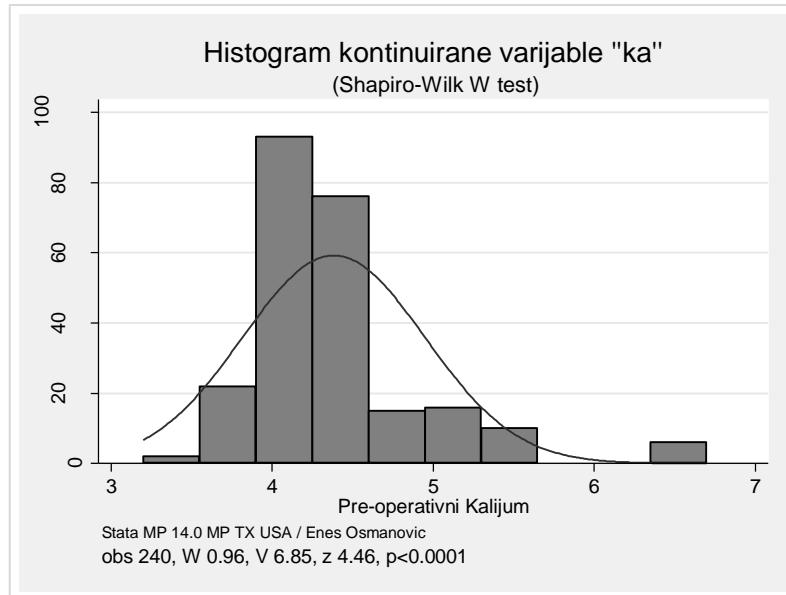


Slika 10-55. Box-Whisker plot sampling distribucije Natrijuma po tipu tretmana.

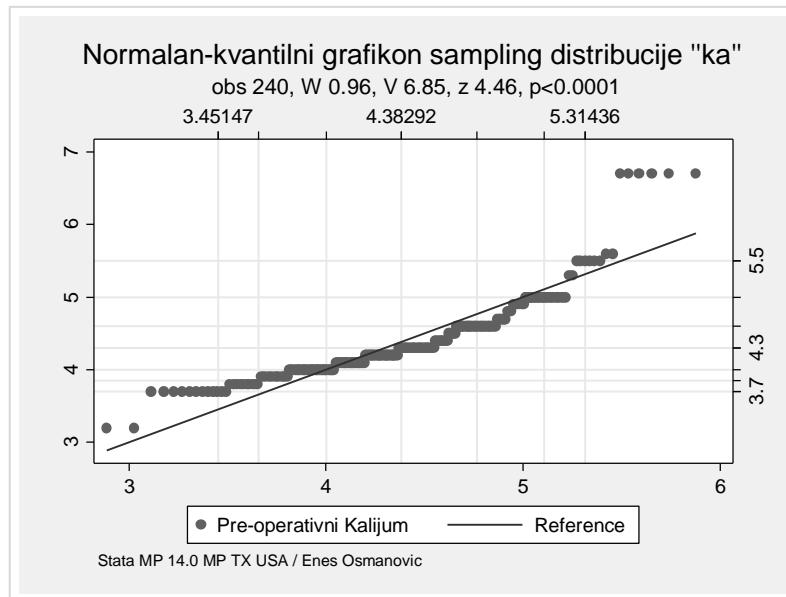
10.22 Preoperativna vrijednost Kalijuma

Prosječna preoperativna vrijednost Kalijuma ispitanika uključenih u studiju bila je 4.32 ± 0.42 mmol/L. Minimalan Kalijum je imao vrijednost 3.2 mmol/L, a maksimalan 5.6 mmol/L. Medijan distribucije 4.3 mmol/L, Skewness 0.723, Kurtosis 3.72, Shapiro-Wilk

W test for normal data kalijuma je signifikantan te možemo reći da je distribucija asimetrična (obs 240, W 0.96, V 6.85, z 4.46, probability p<0.0001) te smo i za ovaj parametar uradili neparametrijski Kruskal-Wallis-ov test provjeravajući međugrupnu razliku. Modalna vrijednost Kalijuma je 4.3 mmol/L.



Slika 10-56. Grafički prikaz sampling distribucije Kalijuma.



Slika 10-57. Normal-quantile plot sampling distribucije Kalijuma.

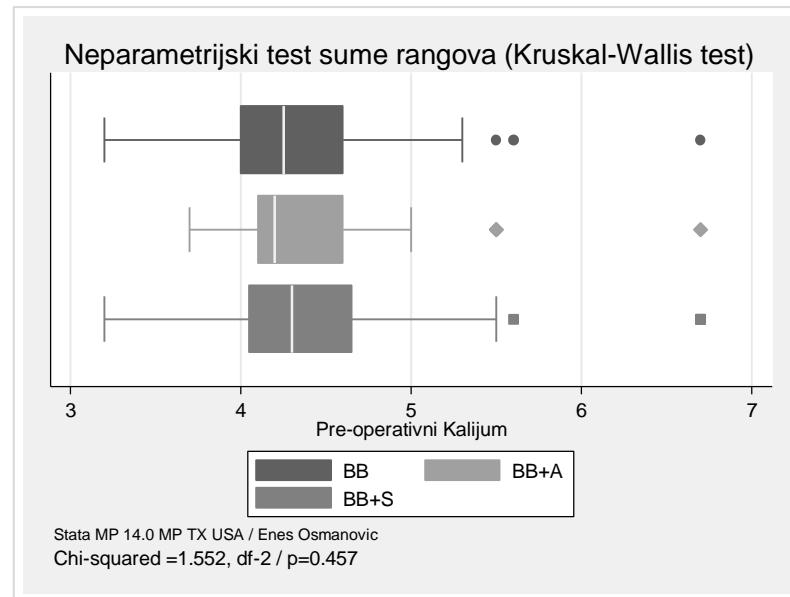
Asimetrija distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.962, V 2.55, z 2.05, probability p=0.019., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 80, W 0.92, V 5.24, z 3.63, probability

$p < 0.0001$, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.97, V 1.94, z 1.45, probability p=0.072. Potom smo provjerili da li je bilo statistički značajne razlike kada je ovaj parametar u pitanju po grupama primjerenim neparametrijskim Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testom, a rezultat testa nije otkrio statističku značajnu razliku Kalijuma u randomiziranim grupama, a to znači da su po ovom parametru grupe bile ujednačene (Chi-squared=1.552 with 2 d.f. probability p=0.457).

Tabela 10-22. Kruskal-Wallis test analiza Kalijuma tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
Kalij (mmol/L)	BB	80	9106.00	1.552	2	0.457
	BB+Amiodaron	80	9615.00			
	BB+Statin	80	10199.0			
Effect size: Partial η^2		0.0082				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; p-value; Effect size- veličina uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta.

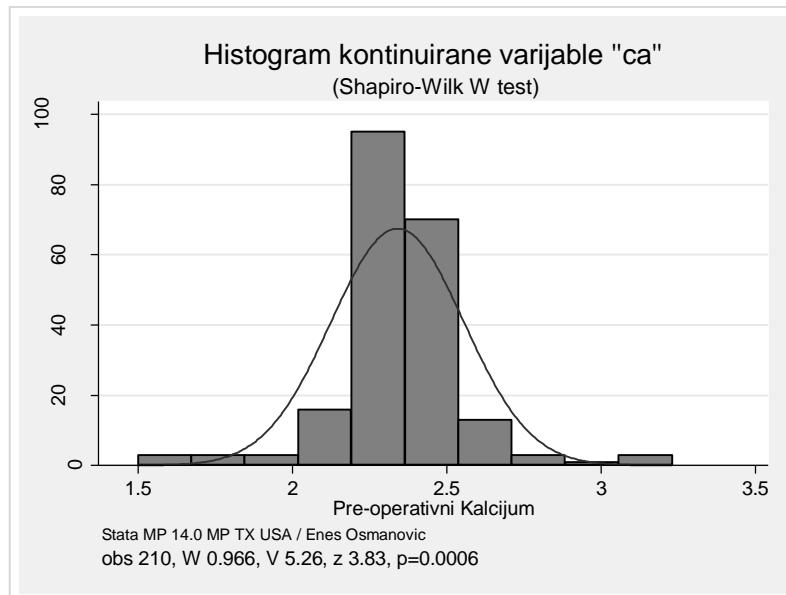


Slika 10-58. Box-Whisker plot sampling distribucije Kalijuma po tipu tretmana.

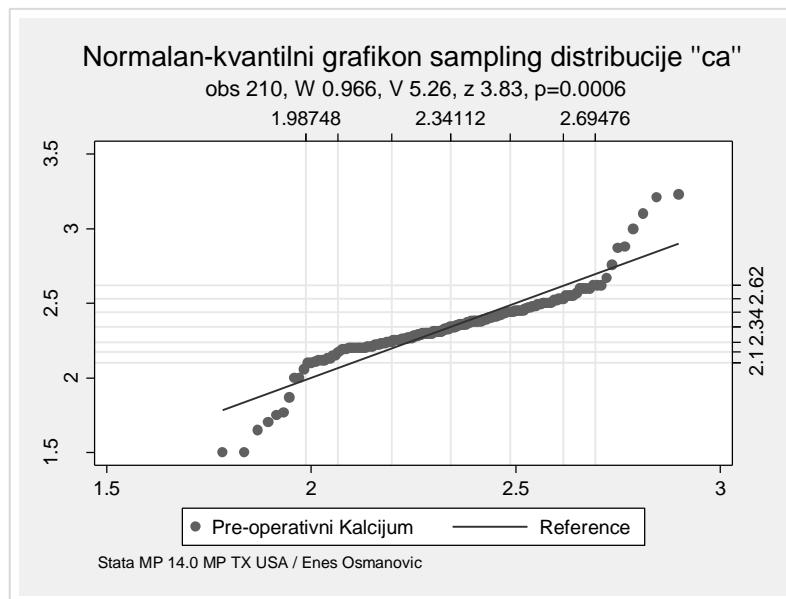
10.23 Preoperativna vrijednost Kalcijuma

Prosječna preoperativna vrijednost Kalcijuma ispitanika uključenih u studiju bila je 2.36 ± 0.15 mmol/L. Minimalan kalcijum je imao vrijednost 2.0 mmol/L, a maksimalan 2.88 mmol/L. Medijan distribucije 2.35 mmol/L, Skewness 0.699, Kurtosis 3.87, Shapiro-

Wilks W test for normal data kalcijuma je signifikantan te možemo reći da je distribucija asimetrična, leptokurtična (obs 210, W 0.966, V 5.26, z 3.83, probability p=0.0006) te smo uradili neparametrijski Kruskal-Wallis-ov test provjeravajući međugrupnu razliku. Modalna vrijednost Kalcijuma je 2.3 mmol/L.



Slika 10-59. Grafički prikaz sampling distribucije Kalcijuma.



Slika 10-60. Normal-quantile plot sampling distribucije Kalcijuma.

Na grafikonu možemo vidjeti odstupanje od dijagonale u obliku slova "S" i položaj netipičnih vrijednosti. Vidimo da je 5% ispitanika imalo vrijednosti Kalcijuma 1.98 mmol/L, a da se iznad 95 percentila nalaze ispitanici koji su imali vrijednost Kalcijuma

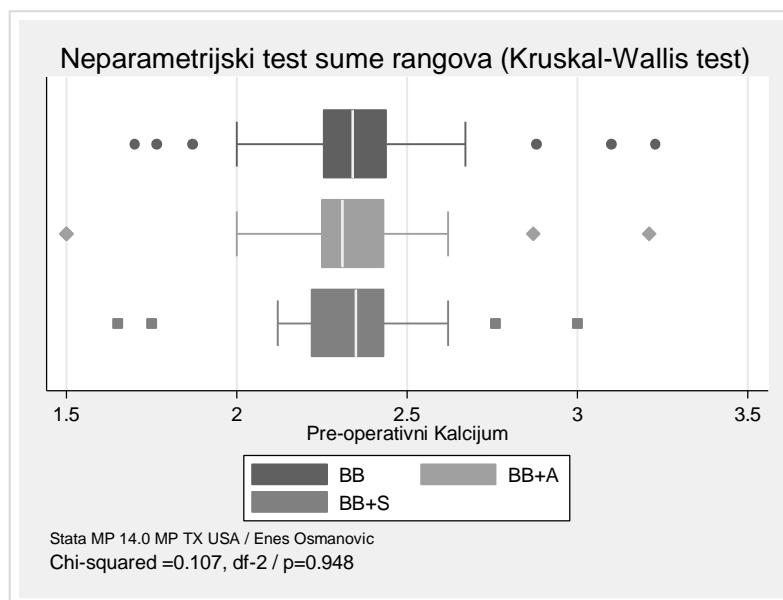
iznad 2.694 mmol/L. Asimetrija distribucije zapažena je i po grupama što implicira neparametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 68, W 0.966, V 2.028, z 1.535, probability p=0.062., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 69, W 0.94, V 3.31, z 2.60, probability p=0.004, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 73, W 0.960, V 2.53, z 2.03, probability p=0.021.

Tabela 10-23. Kruskal-Wallis test analiza Kalcijuma tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
Kalcijum (mmol/L)	BB	80	7300.50			
	BB+Amiodaron	80	7177.50	0.107	2	0.948
	BB+Statin	80	7677.00			
<i>Effect size: Partial η²</i>		0.0002				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta.

Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 7677 ima grupa tretirana BB+Statin što odgovara najvećoj vrijednosti medijana Kalcijuma.

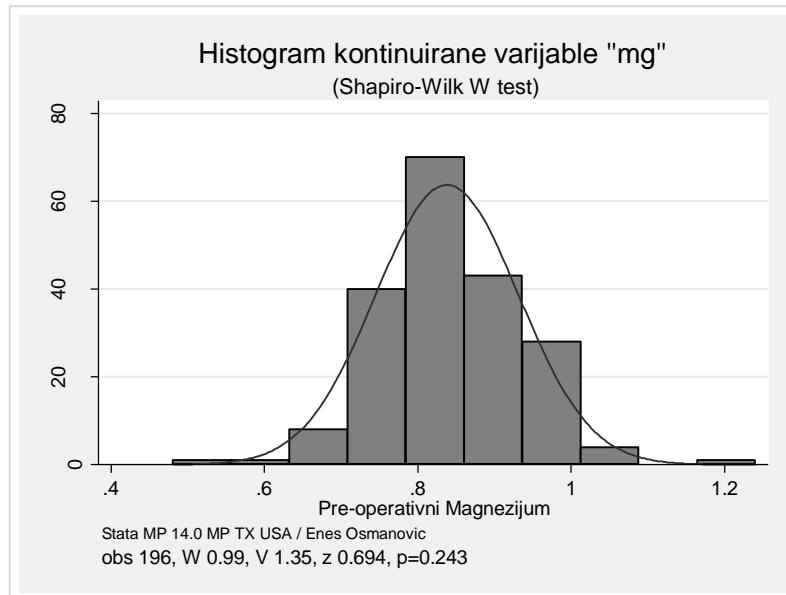


Slika 10-61. Box-Whisker plot distribucije Kalcijuma po tipu tretmana.

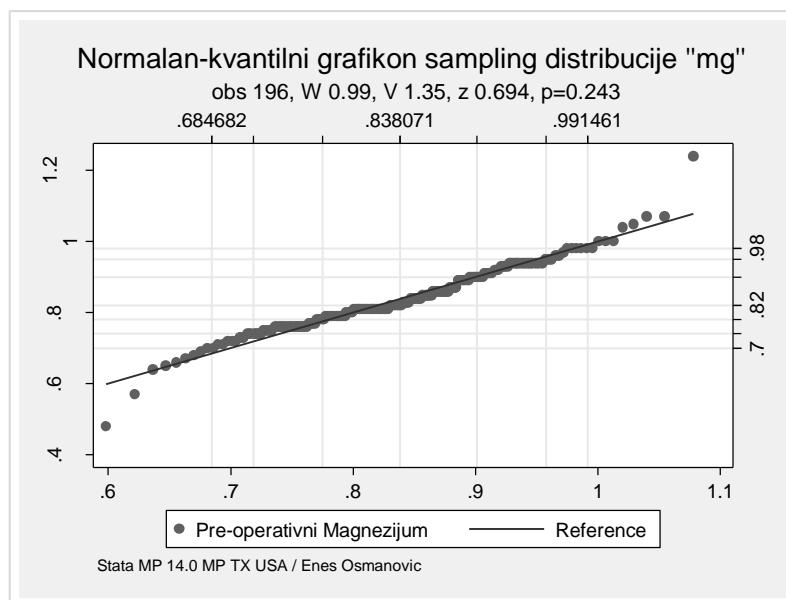
10.24 Preoperativna vrijednost Magnezijuma

Prosječna preoperativna vrijednost Magnezijuma ispitanika uključenih u studiju bila je 0.83 ± 0.085 mmol/L. Minimalna vrijednost Magnezijuma 0.57 mmol/L, a maksimalna

1.07 mmol/L. Modalna vrijednost je 0.81 mmol/L. Medijan distribucije 0.82 mmol/L, Skewness 0.15, Kurtosis 3.12, Shapiro-Wilk W test for normal data Magnezijuma nije značajan te možemo reći da je distribucija simetrična (obs 196, W 0.99, V 1.35, z 0.694, probability p=0.243) te smo uradili parametrijski Anova test provjeravajući međugrupnu razliku.



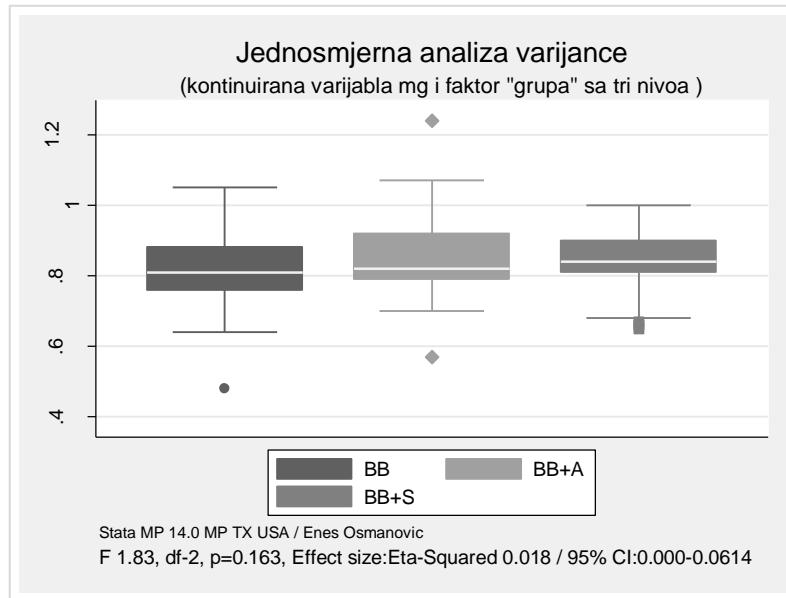
Slika 10-62. Grafički prikaz sampling distribucije Magnezijuma.



Slika 10-63. Normal-quantile plot sampling distribucije Magnezijuma.

Simetrija distribucije zapažena je i po grupama što implicira parametrijsku statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 60, W 0.98, V 0.584, z -0.34, probability p=0.63.,

Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 67, W 0.96, V 2.03, z 1.53, probability p=0.061, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 69, W 0.98, V 1.049, z 0.10, probability p=0.458.



Slika 10-64. Jednofaktorska analiza varijance Magnezijuma po tipu tretmana.

Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima Magnezijuma u nezavisnim tretiranim grupama (faktor). F-statistik koji predstavlja varijansu između grupa podijeljenu varijansom unutar grupa nije značajan, F 1.83, df-2, probability p=0.163. Veličina utvrđene stvarne razlike izražena mjerom veličine efekta (Partial η^2 0.018) vrlo je mala, praktično zanemariva. Post hoc test radi utvrđivanja smjera razlike u ovakvnom slučaju nije nužan.

Tabela 10-24. Prikaz ANOVA kvantitativne zavisne varijable – magnezijum.

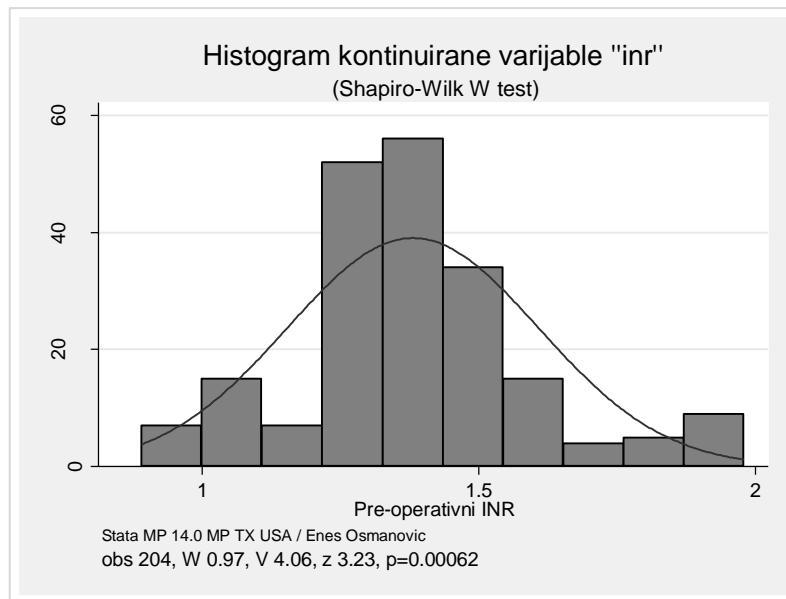
<i>Summary of Mg</i>		n	Mean	SD	<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>		
Magnezijum	BB	60	0.82	0.07			
	BB+Amiodaron	67	0.84	0.09			
	BB+Statin	69	0.84	0.08			

Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2
Između grupa	2	0.02627	0.01313	1.83	0.163	0.018
Unutar grupe	193	1.38513	0.00071			
Ukupno	195	1.41108	0.00723			

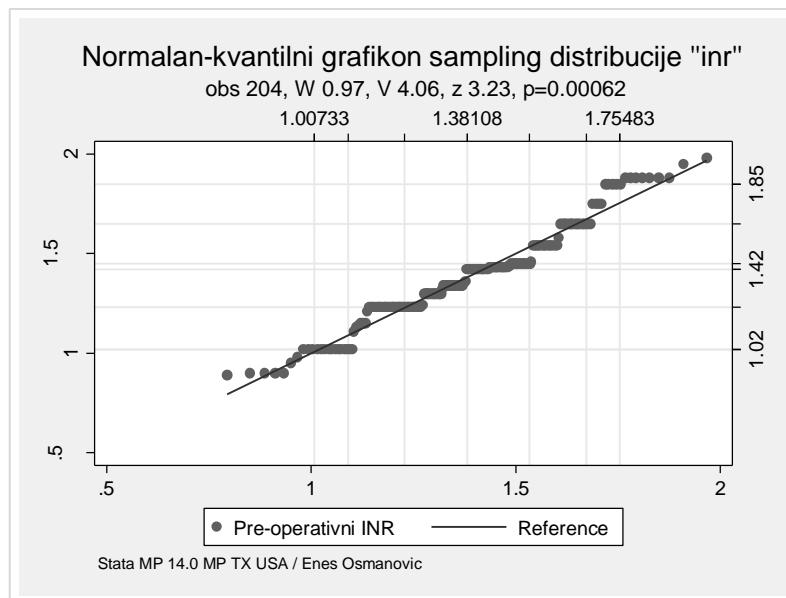
Legenda: n-broj ispitanika; Mg-magnezijum; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.018 (95% CI:0.000-0.0614).

10.25 Preoperativna vrijednost INR-a

Prosječna preoperativna vrijednost (engl. International normalized ratio) INR-a ispitanika uključenih u studiju bila je 1.38 ± 0.22 . Minimalan INR je imao vrijednost 0.88, a maksimalan 1.98. Medijan distribucije 1.42, dok je modalna vrijednost INR-a 1.23. Skewness 0.294, Kurtosis 3.15, Shapiro-Wilk W test for normal data INR-a je signifikantan, distribucija je asimetrična (obs 204, W 0.97, V 4.06, z 3.23, probability p=0.00062). Potom smo uradili neparametrijski Kruskal-Wallis-ov test provjeravajući međugrupnu razliku u vrijednostima INR-a.



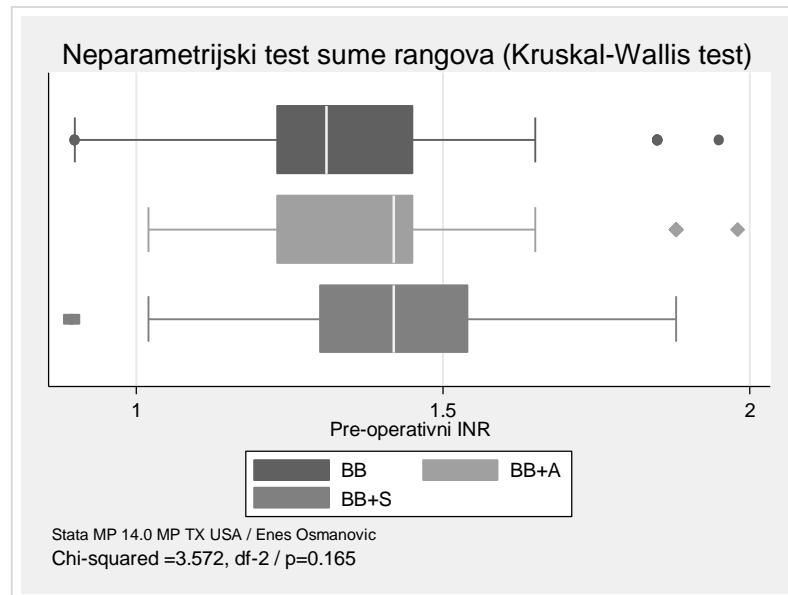
Slika 10-65. Grafički prikaz sampling distribucije INR-a.



Slika 10-66. Normal-quantile plot sampling distribucije INR-a.

Vrijednosti koeficijenta distribucije INR-a Kurtosis 3.15 i koeficijent Skewness -0.294, mogu se protumačiti kao mezokurtična, lijeva asimetrija distribucije, što znači da je u uzorku najučestalija vrijednost INR-a ipak bila ispod prosječnih 1.38 što se iz samog oblika distribucije i može vidjeti. Asimetrija distribucije nije zapažena u svim grupama, već samo u drugoj, Amiodaronskoj grupi u kojoj je i koeficijent varijacije najveći. Distribucija INR-a u A i C grupi bila normalna ali bez obzira na to ipak smo uradili neparametrijsku inferencijalnu statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 78, W

0.97, V 1.94, z 1.450, probability p=0.0734., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 65, W 0.94, V 3.346, z 2.615, probability p=0.00446, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 61, W 0.967, V 1.787, z 1.253, probability p=0.105.



Slika 10-67. Box-Whisker plot sampling distribucije INR-a po tipu tretmana.

Tabela 10-25. Kruskal-Wallis test analiza INR-a tretiranih grupa.

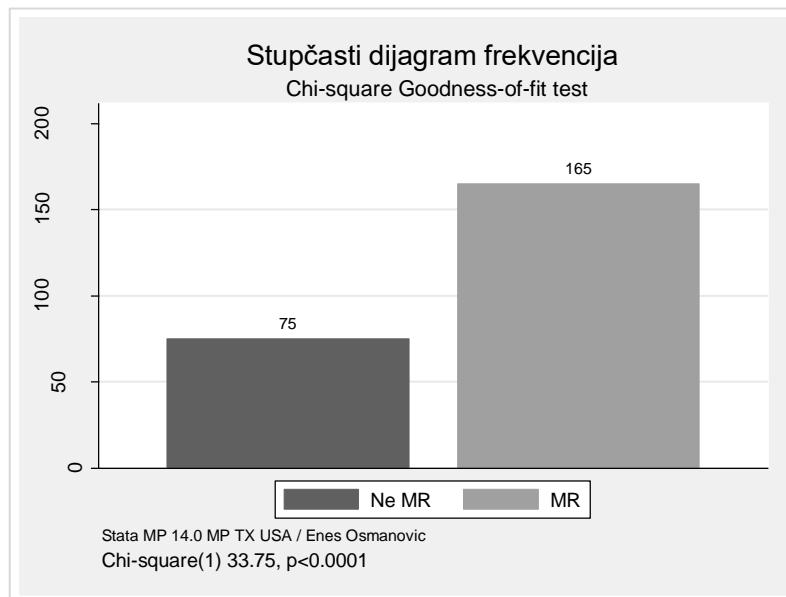
Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
INR	BB	78	7234.00			
	BB+Amiodaron	65	6939.00	3.572	2	0.165
	BB+Statin	61	6737.00			
Effect size: Partial η^2		0.0178				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta.

10.26 Preoperativna valvularna disfunkcija (Mitralna regurgitacija)

Analizom preoperativne valvularne funkcije koja je predstavljena retrogradnim protokom nad mitralnom valvulom (engl. preoperative valvular dysfunction, mitral regurgitation) i patološkim profilom protoka u spektrogramu ehokardiograma, vidi se da je uzorak različit. Bipolarni Hi kvadrat test podudaranja koji poredi hipotetičku vrijednost sa opaženom potvrđuje tu neujednačenost. Značajno više bolesnika je bilo sa mitralnom

regurgitacijom, njih 165 ili 68.8% ≈70%. Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=33.75$, df-1 značajan je na nivou probability p<0.0001.



Slika 10-68. Grafički prikaz distribucije preoperativne mitralne regurgitacije.

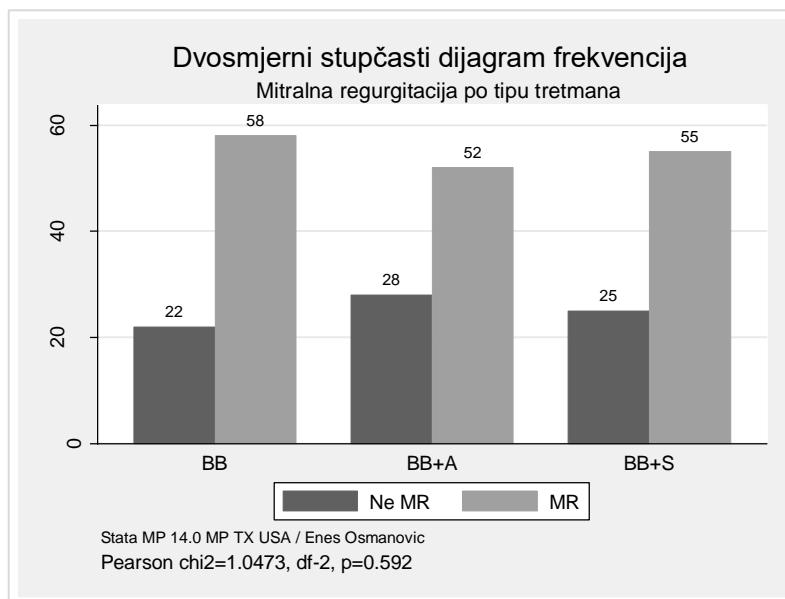
Udio mitralne regurgitacije veći je u svim tretiranim grupama, 35.15% u A grupi (tretman samo BB), 31.52% u B grupi (kombinovan tretman BB+Amiodaron) te 33.33% u grupi C (kombinovan tretman BB+Statin).

Potom smo ispitali povezanost ovih kategorijalnih varijabli. U ovom slučaju imamo tabelu unakrsnog razvrstavanja u dvodimenzionalnoj matrici 2 x 3, binarno obilježje mitralne regurgitacije i tri nivoa pripadnosti grupi. Iako je uzorak neujednačen Hi kvadrat test nezavisnosti nam pokazuje da nije bilo značajne asocijacije MR i tretiranih skupina, MR je slučajan kriterij razvrstavanja u pojedine grupe, Pearson Chi-Square $\chi^2=1.0473$, df-2, probability p=0.592. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacije Cramer's V 0.0661 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

Tabela 10-26. Pre-operativna mitralna regurgitacija u terapijskim grupama.

		Tretman			Ukupno	
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin		
MR	Ne	N %	22 29.33	28 37.33	25 33.33	75 100
	Da	N %	58 35.15	52 31.52	55 33.33	165 100
		N	80	80	80	240
	Ukupno	%	33.33	33.33	33.34	100%

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=1.0473$, df-2, p=0.592, Cramer's V 0.0661. Fisher's exact 0.611.

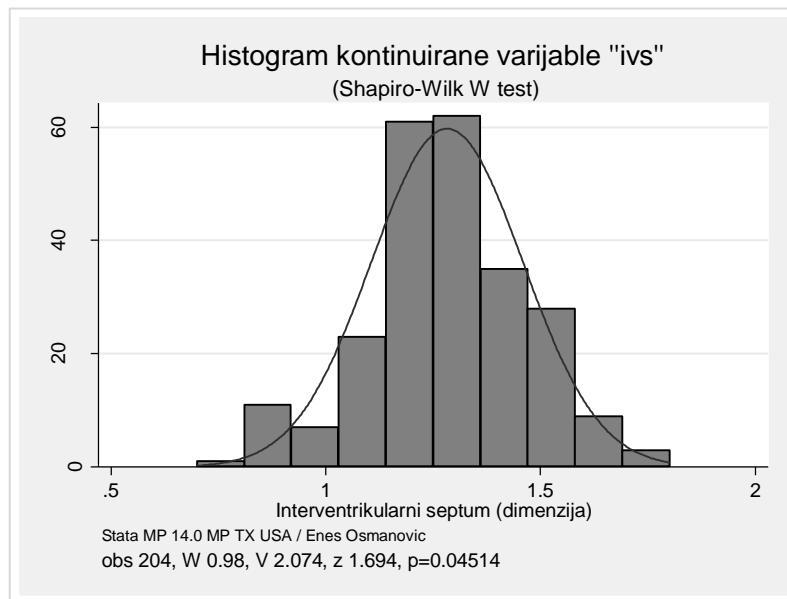


Slika 10-69. Grafički prikaz kategorije mitralne regurgitacije po tipu tretmana.

10.27 Interventrikularna dimenzija septuma (IVS)

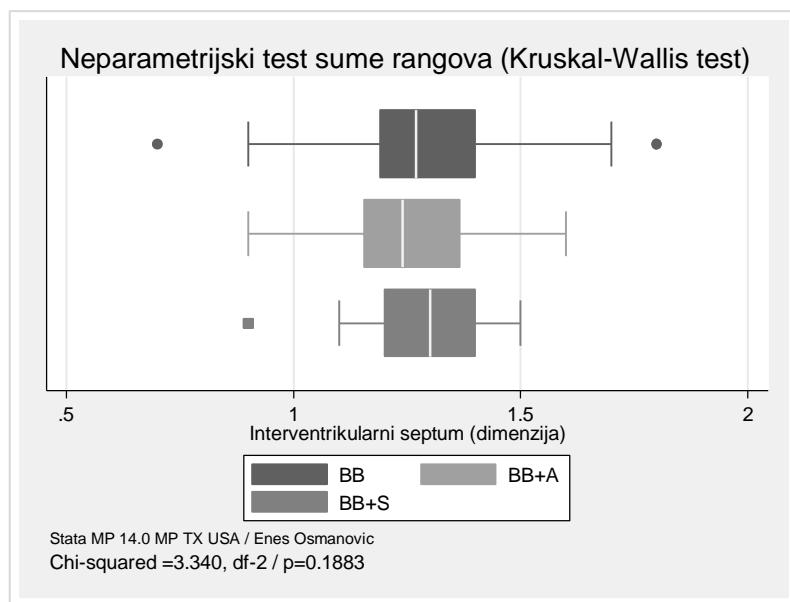
Prosječna preoperativna vrijednost interventrikuarnog septuma (engl. interventricular septal dimension/cm) ispitanika uključenih u studiju bila je 1.28 ± 0.17 cm. Minimalna vrijednost dijametra iznosi 0.7 cm., a maksimalan 1.8 cm. Vrijednosti koeficijenta distribucije Kurtosis 3.50 i koeficijent Skewness -0.046, mogu se protumačiti kao mezokurtična, lijeva asimetrija distribucije, što znači da je u uzorku najučestalija vrijednost dijametra septuma ipak bila ispod prosječnih 1.3 što se iz samog oblika distribucije može vidjeti. Modalna vrijednost iznosi 1.20 cm. dok je medijan distribucije 1.30 cm. Shapiro-Wilk W test for normal data za ovu varijablu je signifikantan te možemo

reći da je distribucija asimetrična (obs 204, W 0.98, V 2.074, z 1.694, probability p=0.04514).



Slika 10-70. Grafički prikaz distribucije dijametra septuma.

Asimetrija distribucije nije zapažena u svim grupama, već samo u C grupi, statinskoj grupi u kojoj je i koeficijent varijacije najveći. Distribucija dijametra u A i B grupi je bila normalna ali bez obzira na to radili smo neparametrijsku inferencijalnu statistiku (Shapiro-Wilk W test za BB grupu obs 80, W 0.978, V 1.448, z 0.811, probability p=0.2087., Shapiro-Wilk W test za BB+Amiodaron grupu obs 80, W 0.988, V 0.786, z -0.529, probability p=0.701, Shapiro-Wilk W test za BB+Statin grupu obs 80, W 0.952, V 3.244, z 2.578, probability p=0.00496. Potom smo generirali novu rank-varijablu za neparametrijski Kruskal-Wallis test provjeravajući međugrupnu razliku u vrijednostima IVS. Rezultati Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testa nam ukazuju da nije bilo razlike po grupama kada je ovaj parametar u pitanju. Chi-squared with ties 3.340, df-2, probability p=0.1883.



Slika 10-71. Box-Whisker distribucija dijametra septuma po tipu tretmana.

Tabela 10-27. Kruskal-Wallis dijametra interventrikularnog septuma i grupe.

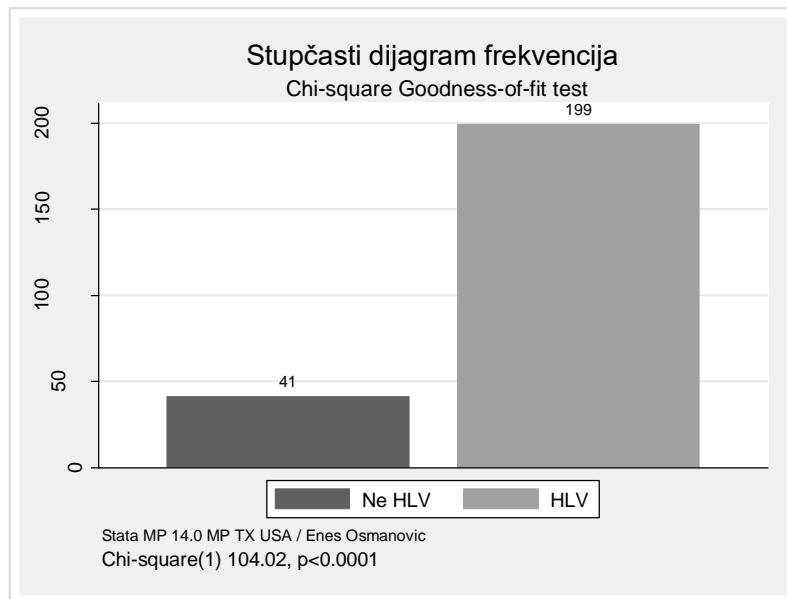
Parametar	Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test					
	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
IVS (cm.)	BB	80	9762.00			
	BB+Amiodaron	80	8788.00	3.340	2	0.1883
	BB+Statin	80	10370.0			
Effect size: Partial η^2	0.0139					

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta. IVS-dijametar intraventrikularnog septuma u centimetrima.

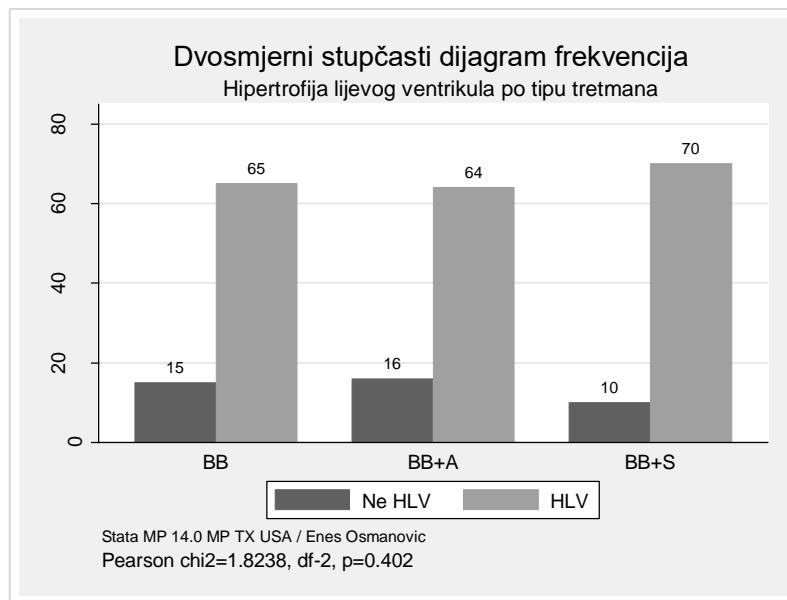
Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 10370 ima grupa tretirana BB+Statin što odgovara najvećoj vrijednosti dijametra septuma.

10.28 Hipertrofija lijevog ventrikula (HLV)

Analizom distribucije kategorijalne varijable hipertrofije lijevog ventrikula (engl. left ventricular hypertrophy) jasno se vidi da je uzorak različit, više je ispitanika koji su imali hipertrofiju 199 ili 82.92% vs. 41 ili 17.08% (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=104.02$, df-1) značajan je na nivou probability $p<0.0001$.



Slika 10-72. Grafički prikaz distribucije hipertrofije lijevog ventrikula.



Slika 10-73. Bar Chart distribucije kategorije HLV po tipu tretmana.

Tabela 10-28. Distribucija hipertrofije zida lijeve komore po grupama.

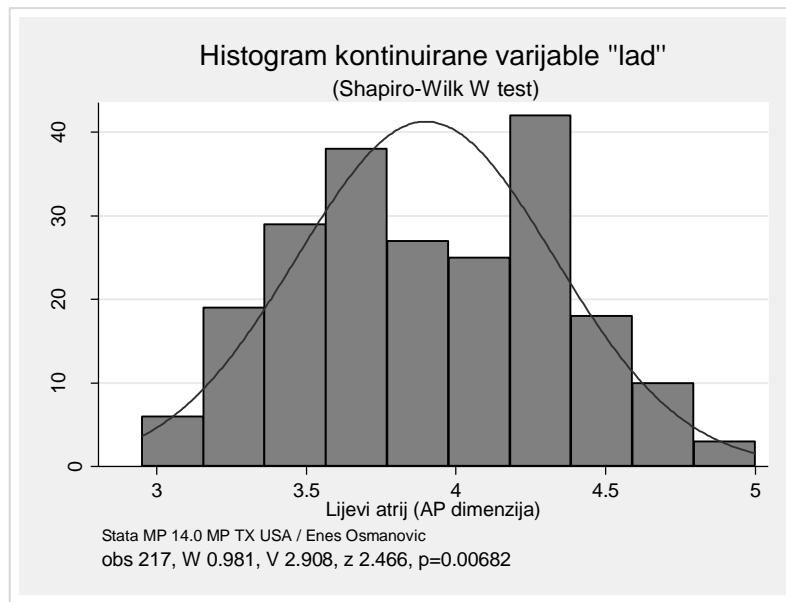
		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
HLV	Ne	N %	15 18.75	16 20.0	10 12.5
	Da	n %	65 81.25	64 80.0	70 87.5
		n %	80 100	80 100	80 100
	Ukupno	%	100	100	100

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. HLV-hipertrofija lijevog ventrikula; Hi kvadrat: Pearson Chi-square $\chi^2=1.8238$, df-2, p=0.402, Cramer's V 0.0872. Fisher's exact 0.420.

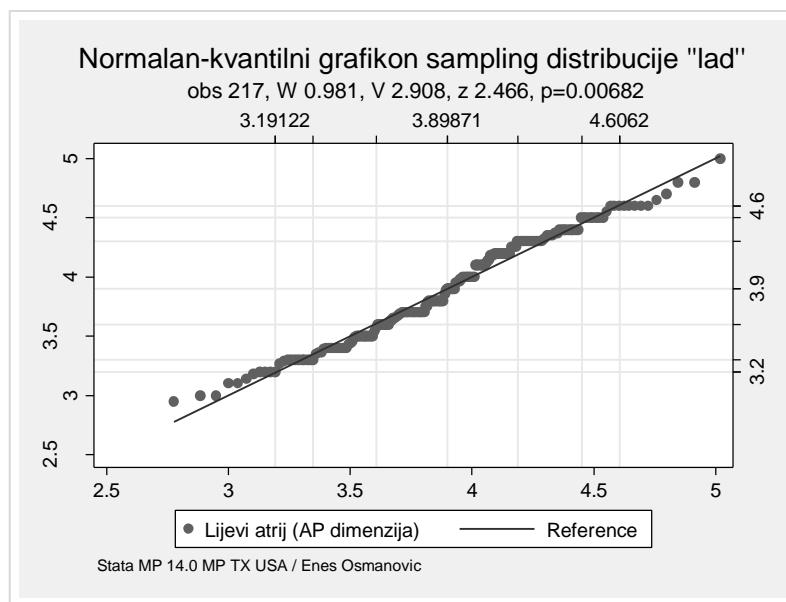
Hi kvadrat test nezavisnosti pokazuje da nije bilo značajne asocijacije obilježja hipertrofije zida lijevog ventrikula i tretmana, pa je HLV slučajan kriterij razvrstavanja u pojedine grupe, Pearson Chi-Square=1.8238, df-2, probability p=0.402, Fisher's exact=0.420. Kramerov koeficijent korelacije pokazatelj je jačine veze (effect size) između varijabli, (Cramer's V 0.0872) ukazuje na slabu asocijaciju ukrštenih varijabli tj. na mali effect size.

10.29 AP dimenzija lijevog atrija (LAd)

Prosječan antero-posteriorni dijametar lijevog atrija (engl. left atrial AP dimension/cm.) svih ispitanika uključenih u studiju bio je 3.829 cm. \pm 0.420. Najmanji zabilježen dijametar je 2.85, a najveći 5.0 centimetara. Sampling distribucija ovog parametra je asimetrična provjereno osjetljivim Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 217, W 0.981, V 2.908, z 2.466, probability p=0.00682. Skewness/Kurtosis tests for Normality parametra Left atrial AP dimension ima sledeće vrijednosti, Skewness 0.7138, Kurtosis 0.0126, probability p=0.0458 također je bio signifikantan, međutim po već ranije navedenoj konvenciji ako je vrijednost skewness-a manja od 1 smatra se da distribucija nije asimetrična.



Slika 10-74. Grafički prikaz distribucije dijametra lijevog atrija.



Slika 10-75. Normal-quantile plot distribucije dijama trije lijevog atrija.

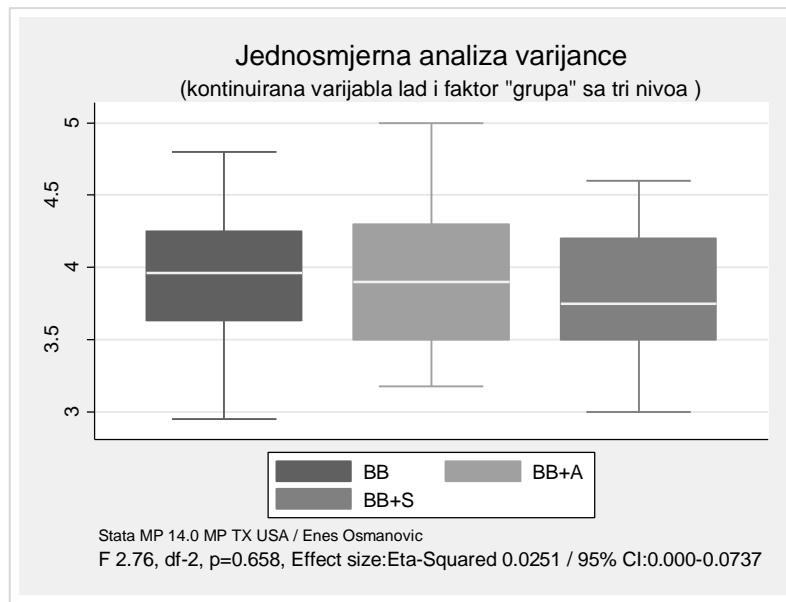
Distribuciju ovog parametra provjerili smo Shapiro-Wilk W test for normal data po tretiranim grupama te utvrdili simetričnu distribuciju (insignifikatno iskrivljenje vjerovatno je uticaj outliers na distribuciju podataka koje smo odlučili zadržati u zapaženim vrijednostima), a to sad implicira primjenu parametrijske inferencijalne statistike kada je ovaj parametar u pitanju.

Tabela 10-29. Analiza varijance zavisne varijable – AP dijometar lijevog atrija.

<i>Summary of Left atrial AP dimension</i>		N	Mean	SD	<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>		
LA dijometar	BB	77	3.90	0.43			
	BB+Amiodaron	75	3.74	0.41			
	BB+Statin	65	3.83	0.40			
<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>							
Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2	
Između grupe	2	0.959	0.479	2.76	0.658	0.0251	
Unutar grupe	214	37.266	0.174				
Ukupno	216	38.226	0.176				

Legenda: n-broj ispitanika; LAd-dijometar lijevog atrija, Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.0251 (95% CI:0.000-0.0737).

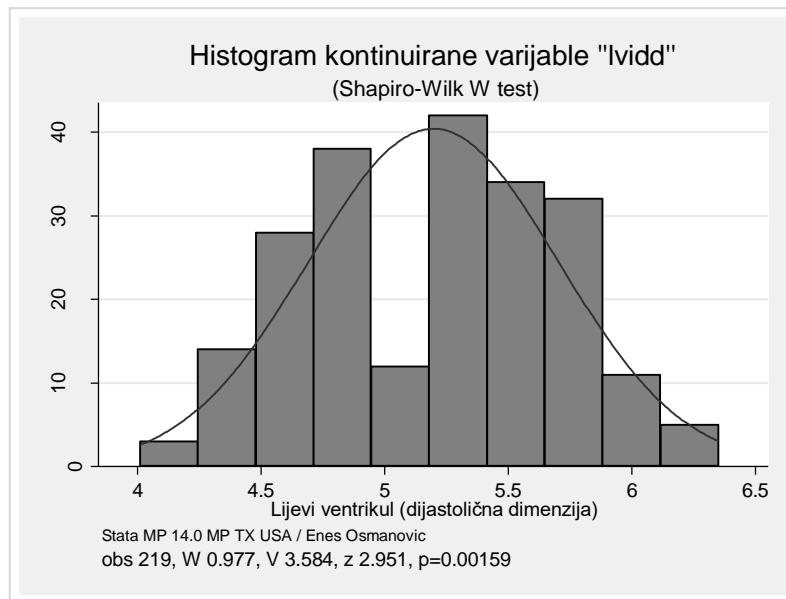
Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima AP dimenzija lijevog atrija po tretiranim grupama. Stvarna razlika iskazana mjerom veličine efekta vrlo je mala. Uticaj veličina te razlike iskazana parcijalnim etakvadratom (Partial η^2 0.0251) je zanemariva i nevažna prema Kohenovom kriteriju (0.01- kao mali uticaj, 0.06 kao srednji uticaj i 0.14 kao veliki uticaj). F-statistik koji predstavlja varijansu između grupa podijeljenu varijansom unutar grupe nije značajan, F 2.76, df-2, probability p=0.658. Navedeno lijepo ilustruje i grafikon x. Post hoc test radi utvrđivanja smjera razlike u ovakvnom slučaju nije nužan.



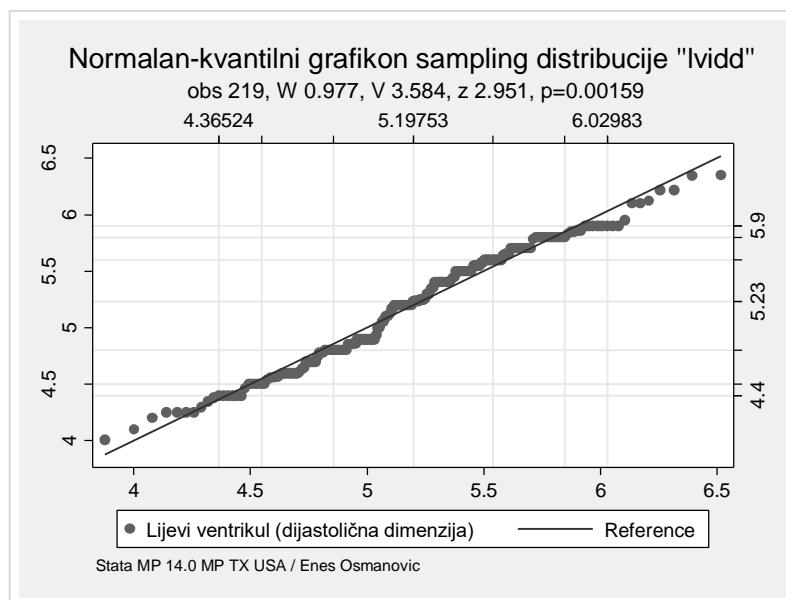
Slika 10-76. Jednofaktorska ANOVA dimenzije lijevog atrija po tipu tretmana.

10.30 Dijastolna dimenzija lijevog ventrikula (LVIDd)

Prosječan dijastolni dijametar lijevog ventrikula (engl. left ventricular diastolic dimension) svih ispitanika uključenih u studiju bio je $5.217 \text{ cm.} \pm 0.465$. Najmanji zabilježen dijametar je 4.01 cm., a najveći 6.22 cm. Sampling distribucija ovog parametra je negativno asimetrična te je oblik distribucije zakriviljen u lijevo, Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 219, W 0.977, V 3.584, z 2.951, probability p=0.00159. Skewness/Kurtosis tests for Normality parametra Left ventricular diastolic dimension ima vrijednosti: Skewness 0.160, Kurtosis 0.0001, probability p=0.0007 također je bio signifikantan, međutim konvencionalno za vrijednost skewness-a manja od 1 možemo smatrati da distribucija nije asimetrična.



Slika 10-77. Grafička distribucija dijastolnog dijametra ljevog ventrikula.



Slika 10-78. Normal-quantile plot sampling distribucije LVIDd.

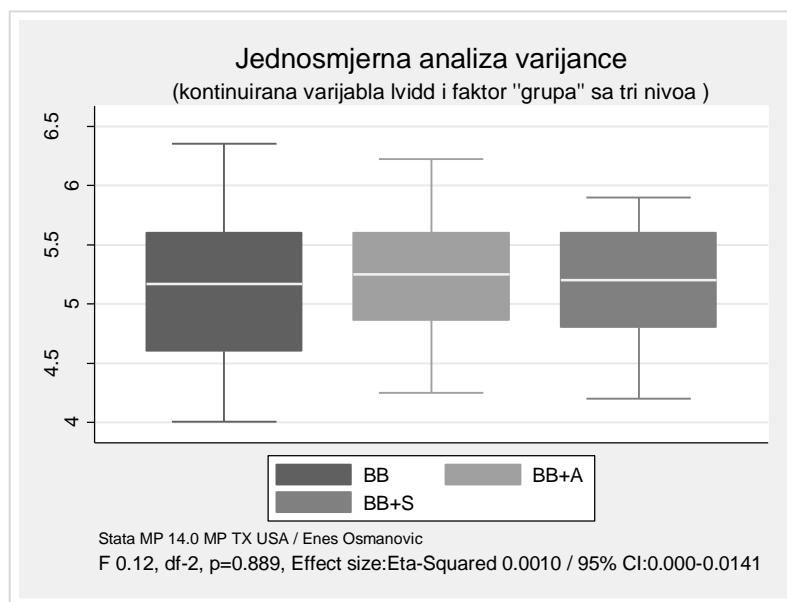
Distribuciju ovog parametra provjerili smo Shapiro-Wilk W test for normal data po tretiranim grupama te utvrdili da nema značajnijeg odstupanja od simetrične distribucije što implicira primjenu parametrijske inferencijalne statistike kada je ovaj parametar u pitanju, te smo jednofaktorskom anovom provjerili ima li unutargrupnog odstupanja u njihovim srednjim vrijednostima te međugrupnog odstupanja srednjih vrijednosti ovog obilježja.

Tabela 10-30. Jednofaktorska ANOVA kvantitativne zavisne varijable LVIDd.

Diastolička dimenzija lijeve komore		n	Mean	SD	Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)		
LVIDd	BB	79	5.20	0.47			
	BB+Amiodaron	75	5.23	0.45			
	BB+Statin	65	5.21	0.47			
Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)							
Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2	
Između grupe	2	0.051	0.025	0.12	0.889	0.0010	
Unutar grupe	216	47.251	0.218				
Ukupno	218	47.302	0.216				

Legenda: n-broj ispitanika; LVIDd-left ventricular diastolic dimension; Partial SS- Sum Square; MS-Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.0010 (95% CI:0.000-0.0141).

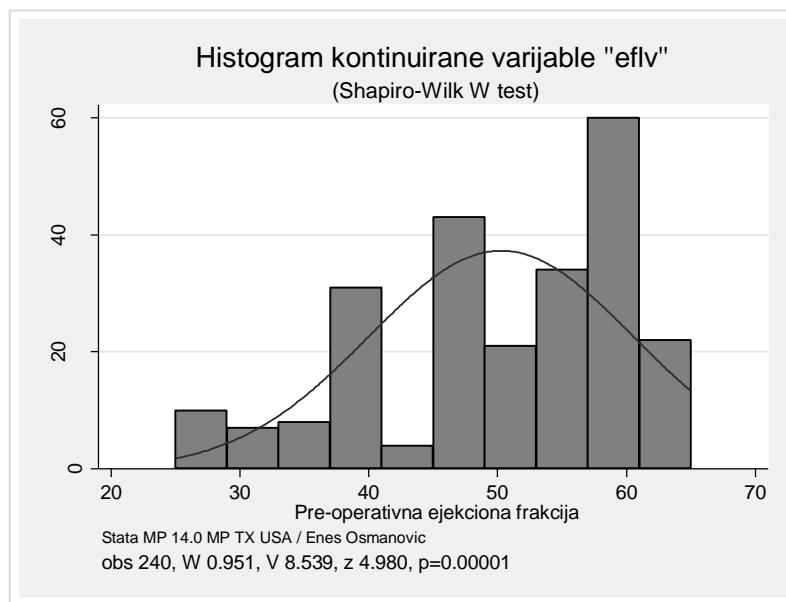
Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena statistički značajna razlika u dijastolnoj dimenziji lijevog ventrikula kako unutar same grupe tako i po tretiranim grupama. Stvarna razlika iskazana mjerom veličine efekta i ovde je vrlo mala. Uticaj veličina te razlike iskazana eta-kvadratom (Partial η^2 0.0010) je zanemariva i nevažna prema Kohenovom kriteriju što lijepo ilustruje i grafikon koji slijedi.



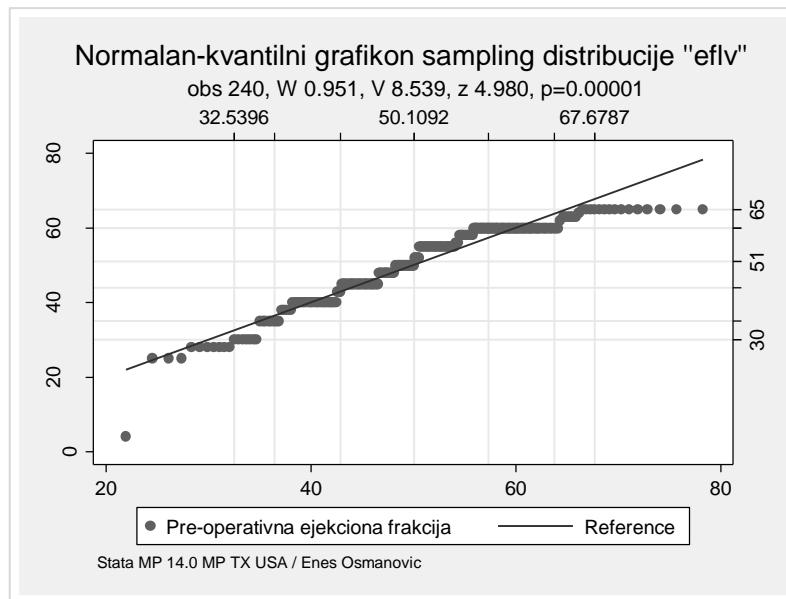
Slika 10-79. Jednofaktorska ANOVA kvantitativne zavisne varijable LVIDd.

10.31 Preoperativna ejekciona frakcija (EFLV)

Prosječna ejekciona frakcija (engl. ejection fraction/%) svih ispitanika uključenih u studiju bio je $48.37\% \pm 8.74$. Najmanja ejekciona frakcija je 25%, a najveća 65%. Sampling distribucija je negativno asimetrična, zakrivljena lijevo. Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 240, W 0.951, V 8.539, z 4.980, p=0.00001. Skewness/Kurtosis tests for Normality parametra Preoperative ejection fraction (EFLV) ima sledeće vrijednosti, Skewness 0.0000, Kurtosis 0.7030, probability p=0.0005 također je bio signifikantan.



Slika 10-80. Grafički prikaz distribucije ejekcione frakcije lijevog ventrikula.



Slika 10-81. Normal-quantile distribucija istisne frakcije lijevog ventrikula.

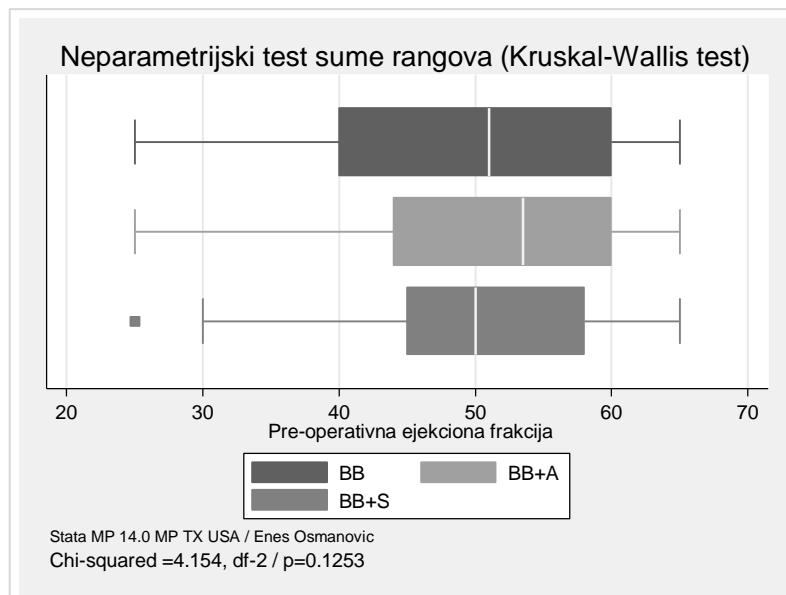
Normal-quantil plot usporedili smo distribuciju skupa podataka sa teorijskom normalnom distribucijom predstavljena dijagonalom. Možemo zapaziti odstupanje od dijagonale u obliku slova "C" kao i položaj netipičnih vrijednosti. Vidimo da je smo 5% ispitanika imalo EFLV ispod 34%.

Distribuciju ovog parametra provjerili smo Shapiro-Wilk W test for normal data po tretiranim grupama te utvrdili značajno odstupanja od simetrične distribucije u sve tri tretirane grupe što implicira primjenu neparametrijske inferencijalne statistike kada je ovaj parametar u pitanju. Za dobijanje veličine effect size u Kruskal-Wallis testu neophodno je bilo prvo generirati novu rank-varijablu za parametar starosne dobi. Potom smo *ranigrane* podatke analizirali Anova testom za jedan faktor, a u izlaznom izvještaju dobili koeficijent R2 0.0201 (Adj.R-squared 0.0118, df-2, F-2.43, probability p=0.0906) što je aproksimacija eta-square, odnosno procjena effect size za neparametrijski Kruskal-Wallis. Veličina razlike (effect size) izražena pomoću pokazatelja eta kvadrata (η^2) nije bila nužna za interpretaciju zbog zanemarivog uticaja.

Tabela 10-31. Kruskal-Wallis ejekcione frakcije lijevog ventrikula i grupe.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
EFLV (%)	BB	57	8955.50			
	BB+Amiodaron	60	9319.50	4.154	2	0.1253
	BB+Statin	61	10645.00			
Effect size: Partial η^2		0.0201				

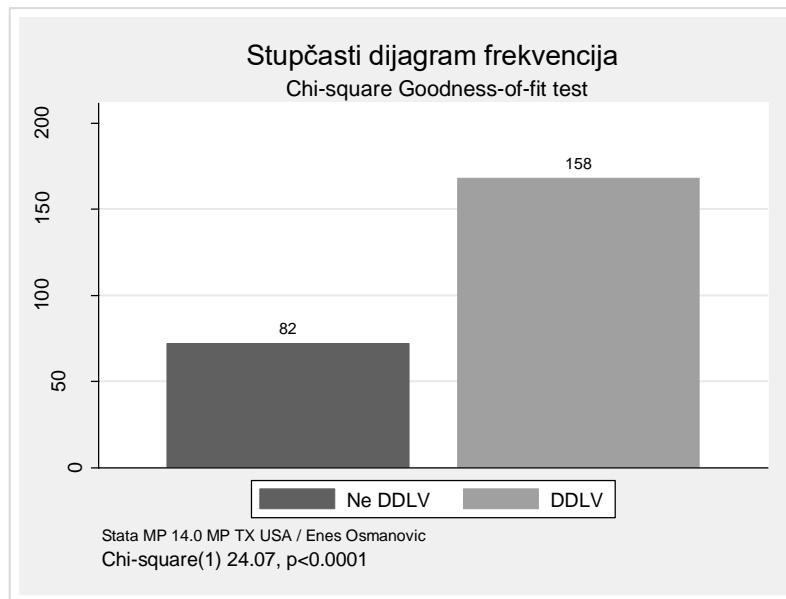
Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta. EFLV%-ejekciona frakcija lijevog ventrikula-procenat.



Slika 10-82. Box-Whisker plot sampling distribucije EFLV po tipu tretmana.

10.32 Dijastolna disfunkcija lijevog ventrikula (DDLV)

Analizom distribucije dijastolne disfunkcije lijeve komore (engl. left ventricular diastolic dysfunction) vidimo da je uzorak različit, nije ujednačen po ovom parametru, značajno više bilo je ispitanika sa dijastolnom disfunkcijom lijeve komore 158 ili 65.83% vs. 82 non-DDLV ili 34.17%. Bipolarni Hi kvadrat test podudaranja nam to potvrđuje (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=24.07$, df-1), značajan je na nivou $p<0.0001$.



Slika 10-83. Grafička distribucija dijastolne disfunkcije lijevog ventrikula.

Potom smo ispitali povezanost kategorijalnih varijabli, u ovom slučaju pripadnost grupi i binarno obilježje dijastolne disfunkcije lijevog ventrikula. Iako je uzorak neujednačen Hi kvadrat test nezavisnosti potvrđuje slabu aoscijaciju ukrštenih varijabli, Two-way table with measures of association: Pearson Chi-square $\chi^2=1.1478$, df-2, probability $p=0.563$, Cramer's V 0.0692. Fisher's exact 0.580.

Tabela 10-32. Kategorije dijastolne disfunkcije lijevog ventrikula i grupe.

		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
DDLV	Bez -DDLV	n %	26 32.5%	31 38.75%	25 31.25%
	DDLV	n %	54 67.5	49 61.25	55 68.75
		n %	80 100%	80 100%	80 100%
	Ukupno	n %	80 100%	80 100%	80 100%
					240
					158

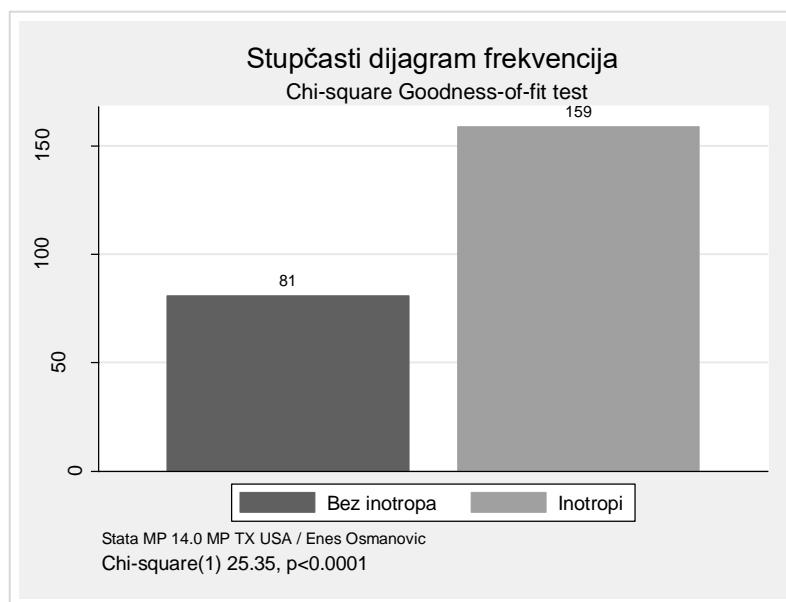
Two-way table with measures of association: Pearson Chi-square $\chi^2=1.1485$, df-2, $p=0.563$, Cramer's V 0.0692. Fisher's exact 0.580.

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. BB-betablokator; BB+Amiodaron; BB+Statin.

Kontigencijska tablica matrice 2 x 2 prikazuje nam sve moguće kombinacije zajedničkog pojavljivanja promatranih obilježja.

10.33 Postoperativna potreba za inotropnom podrškom

Analizom distribucije dihotomnog parametra postoperativne potrebe za inotropnom podrškom (engl. postoperative use of inotropic agents) također se vidi da je uzorak različit, tj. nije ujednačen po ovom parametru, značajno više bilo je ispitanika sa potrebom za inotropnu podršku 159 ili 66.25% vs. 81 ili 33.75% kojima ta podrška nije bila potrebna. Bipolarni Hi kvadrat test podudaranja koji poredi očekivane (hipotetičke) i opažene frekvencije nam to potvrđuje (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=25.35$, df-1) i značajan je na nivou probability $p<0.0001$.



Slika 10-84. Bar Chart sampling distribucije potrebe terapije inotropima.

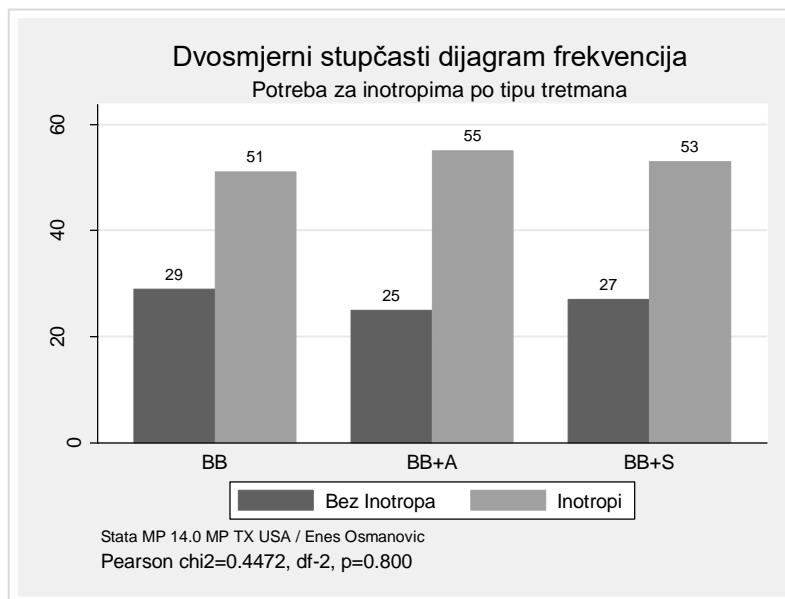
Povezanost obilježja u matrici 2 x 2 provjerili smo Hi kvadrat test nezavisnosti. Test nam pokazuje da nije bilo značajne asocijacije tretiranih skupina i postoperativne potrebe za inotropima, Pearson Chi-Square $\chi^2=1.0473$, df-2, probability $p=0.592$. Veličina uticaja predstavljena Kramerovim koeficijentom asocijacije Cramer's V 0.0661 govori za slabu veličinu efekta, tj. slabu asocijaciju ukrštenih varijabli.

Tabela 10-33. Postoperativna potreba za inotropnom potporom po grupama.

		Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Terapija inotropima	Ne	n %	29 36.25%	25 31.25%	27 33.75%
	Da	n %	51 63.75	55 68.75	53 66.25
		n %	80 100%	80 100%	80 100%
	Ukupno	%	100%	100%	100%

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. BB-beta blokator; BB+Amiodaron; BB+Statin. Pearson Chi-square $\chi^2=0.4472$, df-2, p=0.800, Cramer's V 0.0432. Fisher's exact 0.820.

Udio potrebe za inotropnom podrškom veći je u svim tretiranim grupama, 63.75% u A grupi (BB) 68.75% u B grupi (kombinovan tretman BB+Amiodaron) te 66.25% u grupi C (kombinovan tretman BB+Statin). Hi kvadrat test nezavisnosti ujedno potvrđuje i slabu aoscijaciju ukrštenih varijabli, Two-way table with measures of association: Pearson Chi-square $\chi^2=0.4472$, df-2, probability p=0.800, Cramer's V 0.0432. Fisher's exact 0.820.

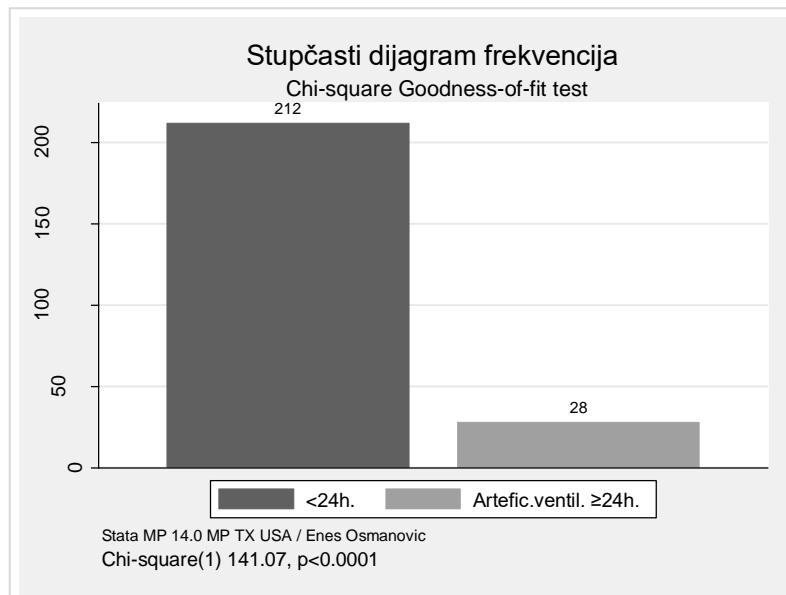


Slika 10-85. Bar Chart distribucije terapije inotropima po tipu tretmana.

10.34 Prolongirana mehanička ventilacija ($\geq 24h$)

Analizom distribucije dihotomnog parametra postoperativne prolongirane potrebe za arteficijalnom ventilacijom (engl. prolonged mechanical ventilation $\geq 24h$) također se jasno vidi da je uzorak različit, tj. značajno je više bilo ispitanika koji nisu imali potrebu za mehaničkom ventilacijom. Na produženoj mehaničkoj ventilaciji preko 24 h. bilo je

samo 28 bolesnika ili 11.67% vs. 212 bolesnika ili 88.33% koji su se mogli odvojiti od respiratora unutar 24h. i nisu imali potrebu za produženom ventilacijom. Bipolarni Hi kvadrat test podudaranja koji poredi očekivane (hipotetičke) i opažene frekvencije nam to potvrđuje (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=141.07$, df-1) i značajan je na nivou probability $p<0.0001$



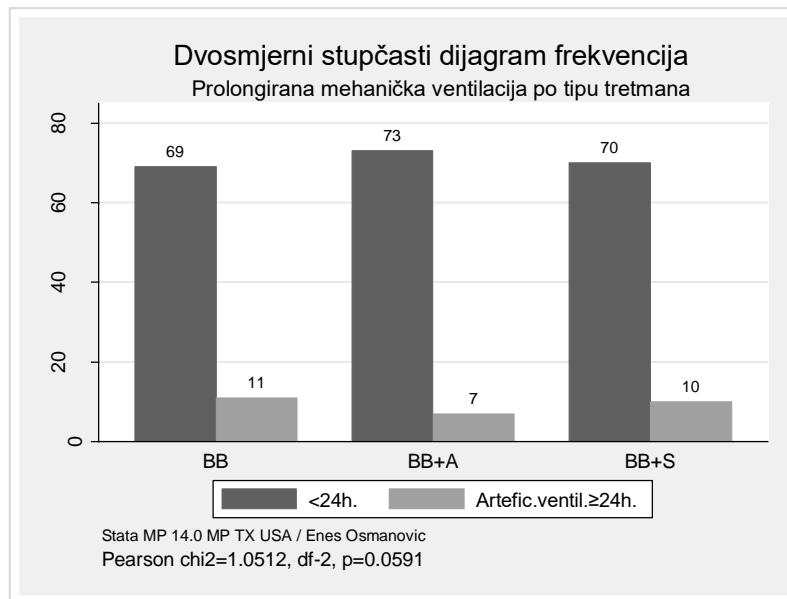
Slika 10-86. Bar Chart distribucije prolongirane mehaničke ventilacije.

Tabela 10-34. Postoperativna potreba za arteficijalnom ventilacijom i grupe.

	Ne n	Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Arteficijalna ventilacija <24h.	%	86.25%	91.25%	87.50%	88.33%
	Da n	11	7	10	28
	%	13.75	8.75	12.50	11.67
	n	80	80	80	240
	%	100%	100%	100%	100%

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. BB-beta blokator; BB+Amiodaron; BB+Statin. Pearson Chi-square $\chi^2=1.0512$, df-2, $p=0.591$, Cramer's V 0.0662. Fisher's exact 0.672..

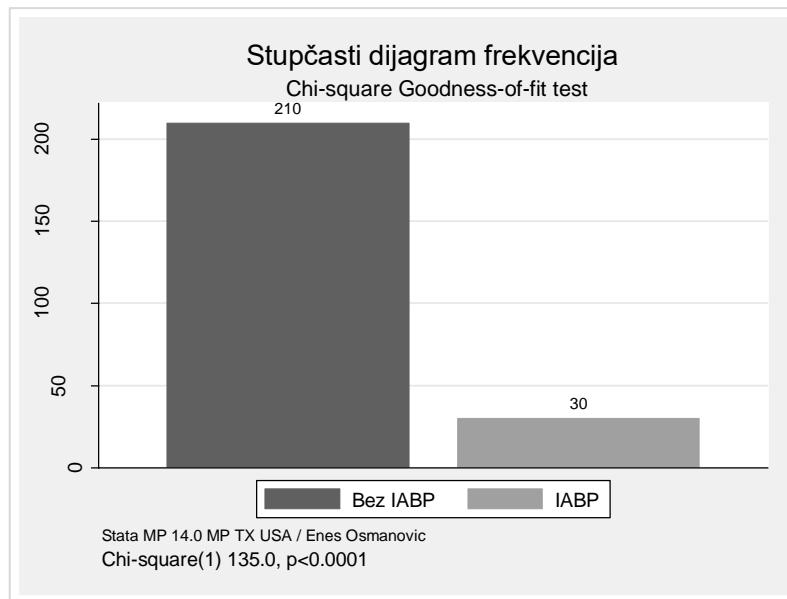
Hi kvadrat test nezavisnosti potvrđuje slabu asocijaciju ukrštenih varijabli, Two-way table with measures of association: Pearson Chi-square $\chi^2=1.0512$, df-2, probability $p=0.591$, Cramer's V 0.0662. Fisher's exact 0.672.



Slika 10-87. Distribucija prolongirane mehaničke ventilacije po tipu tretmana.

10.35 Postoperativna potreba za intraaortalnom balon pumpom

Intraaortna balon pumpa (IABP) je uređaj koji pruža mehaničku podršku srčanom radu, dijastoličkim podizanjem tlaka u silaznoj-descendentnoj aorti te povećava perfuzijski tlak u koronarnim arterijama. Distribucija ovog dihotomnog parametra definisan kao postoperativna potrebe za intraaortalnom balon pumpom (engl. postoperative use of intra aortic balloon pump) također sugerise da je uzorak neujednačen, tj. značajno je više bilo ispitanika koji nisu imali potrebu za ovom vrstom mehaničke potpore cirkulaciji. Intraaortalnu balon pumpu imalo je samo 30 ili 12.50% vs. 210 ili 87.50% koji nisu imali potrebu za ovom vrstom mehaničke podrške. Bipolarni Hi kvadrat test podudaranja koji poredi očekivane (hipotetičke) i opažene frekvencije to i potvrđuje (Goodness-of fit Chi-Square $\chi^2=135.0$, df=1) i značajan je na nivou probability $p<0.0001$.



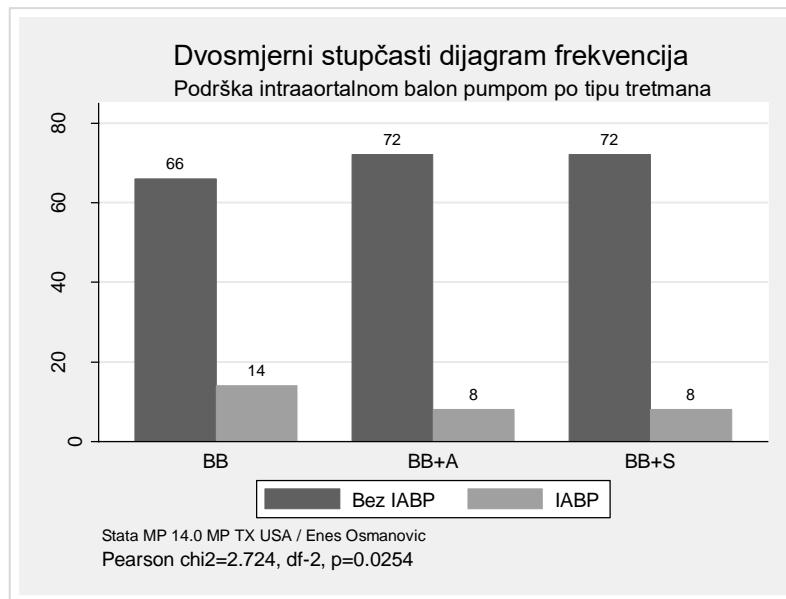
Slika 10-88. Bar Chart distribucija podrške intraaortalnom balon pumpom.

Tabela 10-35. Postoperativna potreba za intraaortnom pumpom po grupama.

	Ne	Tretman			Ukupno
		BB	BB+Amiodaron	BB+Statin	
Intraaortna balon pumpa	n	66	72	72	210
	%	82.50%	90%	90%	87.50%
	n	14	8	8	30
	%	17.5	10	10	12.50
		n	80	80	240
		Ukupno	100%	100%	100%
		%			

Legenda: Parametri su izraženi kao n-apsolutni broj i kao procenat. BB-beta blokator; BB+Amiodaron; BB+Statin. Pearson Chi-square $\chi^2=2.742$, df-2, p=0.254, Cramer's V 0.106. Fisher's exact 0.313.

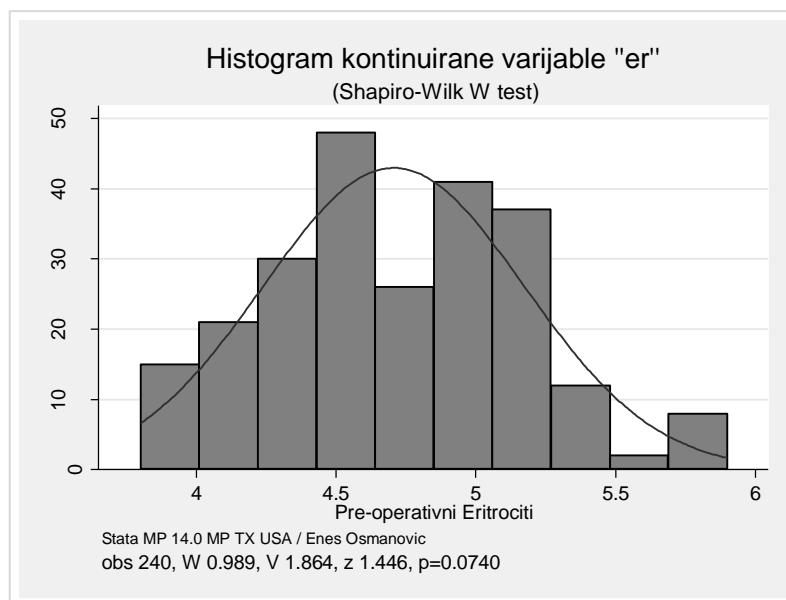
Iz priložene tabele može se također zaključiti da nema povezanosti potrebe za podrškom intraaortalnom balon pumpom sa terapijskim tretmanom tj. da slučajna pripadanost određenoj grupi ne utiče na tu pojavu, radi se o nezavisnim obilježjima što je i dokazano Hi kvadrat testom nezavisnosti: Pearson Chi-square $\chi^2=2.742$, df-2, probability p=0.254, Cramer's V 0.1069, Fisher's exact 0.313.



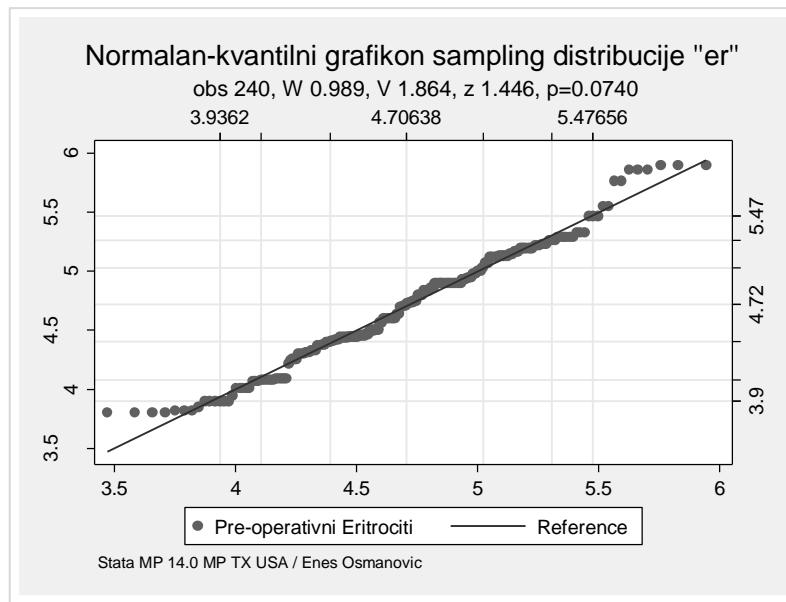
Slika 10-89. Bar Chart sampling distribucije podrške IABP po tipu tretmana.

10.36 Postoperativne vrijednosti Eritrocita

Prosječan broj eritrocita svih ispitanika uključenih u studiju bio je 4.72 ± 0.474 . Najmanji zabilježen broj eritrocita je $3.2 \times 10^{12}/L$, a najveći $5.99 \times 10^{12}/L$. Sampling distribucija ovog parametra je asimetrična provjerovala se osjetljivim Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 240, W 0.989, V 1.864, z 1.446, probability p=0.0740. Skewness/Kurtosis test ima sledeće vrijednosti, Skewness 0.863, Kurtosis 0.552, probability p=0.824 također insignifikantan.



Slika 10-90. Grafički prikaz sampling distribucije Eritrocita u plazmi.



Slika 10-91. Normal-quantile plot sampling distribucije Eritrocita u plazmi.

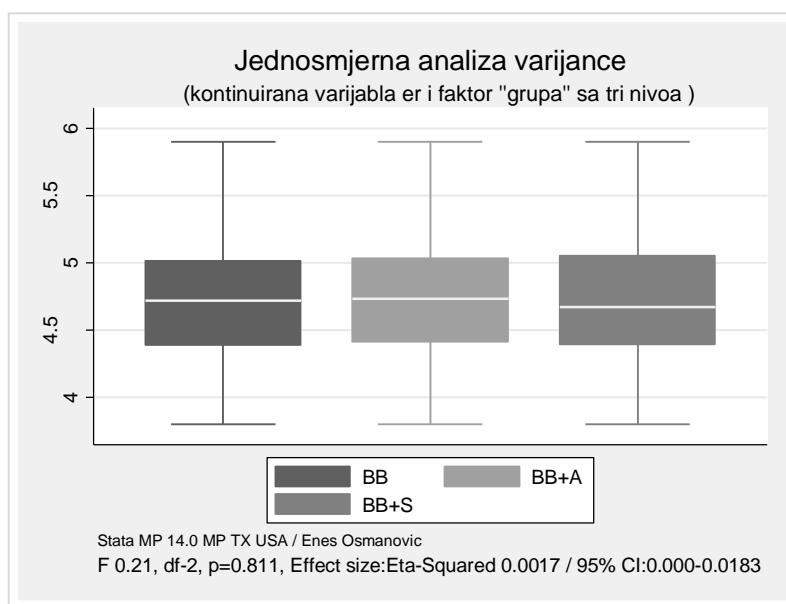
Distribuciju i ovog parametra po tretiranim grupama provjerili smo Shapiro-Wilk W test for normal data te utvrdili da nema značajnijeg odstupanja od simetrične distribucije što implicira primjenu parametrijske inferencijalne statistike te smo jednofaktorskom Anovom provjerili ima li odstupanja u srednjim vrijednostima (individualna varijansa) i odstupanja srednjih vrijednosti s obzirom na faktor tj. po tretiranim grupama (međugrupna varijansa).

Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima broja eritrocita kako unutar same grupe tako i po tretiranim grupama. Stvarna razlika iskazana mjerom veličine efekta i ovde je vrlo mala. Uticaj veličina te razlike iskazana parcijalnim eta-kvadratom (Partial η^2 0.0017) je zanemariva i nevažna prema Kohenovom kriteriju što lijepo ilustruje i grafikon koji slijedi.

Tabela 10-36. ANOVA kvantitativne zavisne varijable eritrocita preoperativno.

Pre-operativni Erythrociti		n	Mean	SD			
Eritrociti	BB	80	4.68	0.49			
	BB+Amiodaron	80	4.72	0.47			
	BB+Statin	80	4.68	0.48			
<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>							
Izvor varijacije	df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2	
Između grupa	2	0.098	0.049	0.21	0.811	0.0017	
Unutar grupe	237	55.721	0.218				
Ukupno	239	55.819	0.233				

Legenda: n-broj ispitanika; Er-eritrociti; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.0017 (95% CI:0.000-0.0183).

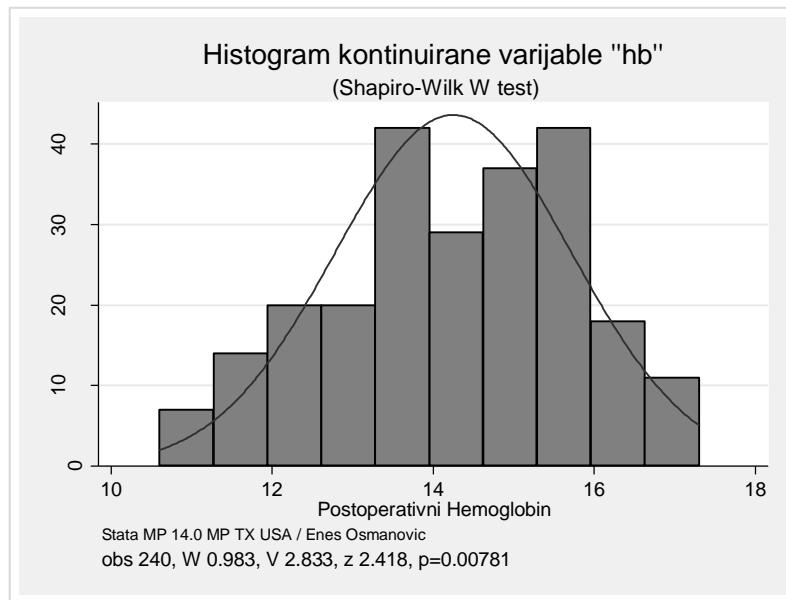


Slika 10-92. Jednofaktorska analiza varijance Eritrocita u tretiranim grupama.

10.37 Postoperativne vrijednosti Hemoglobina

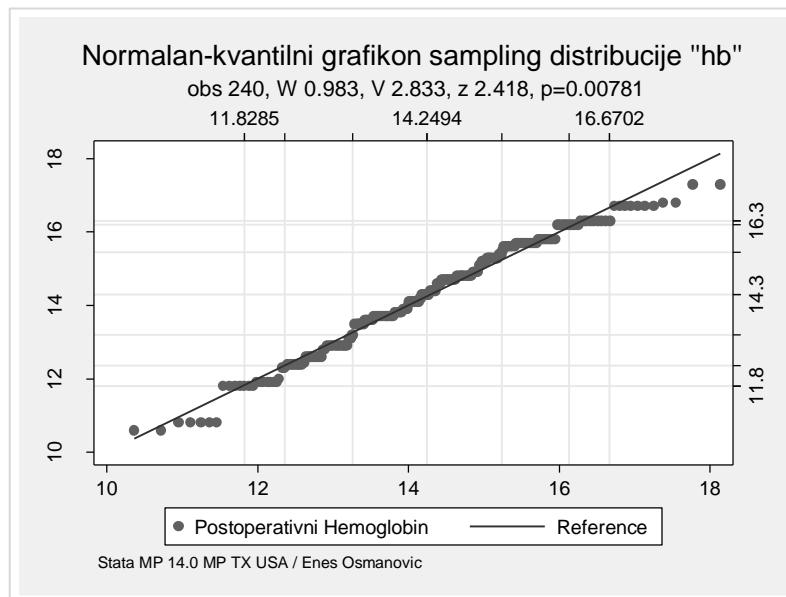
Prosječan postoperativni hemoglobin svih ispitanika uključenih u studiju bio je 14.24 ± 1.471 g/L. Najmanji zabilježen broj je 10.6 g/L, a najveći 17.3 g/L Sampling distribucija ovog parametra je asimetrična provjereno osjetljivim Shapiro-Wilk W test for normal

data (obs 240, W 0.983, V 2.833, z 2.418, probability p=0.00781. Distribuciju i ovog parametra provjerili smo Shapiro-Wilk W testom, a potom Anova testom u nacrtu za jedan faktor provjerili smo i odstupanja u njihovim varijansama.



Slika 10-93. Grafički prikaz sampling distribucije Hemoglobina.

Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena statistički značajna razlika u parametru hemoglobina. Stvarna razlika i ovde je vrlo mala. Uticaj veličina te razlike iskazana parcijalnim eta-kvadratom (Partial η^2 0.0022) je zanemariva.

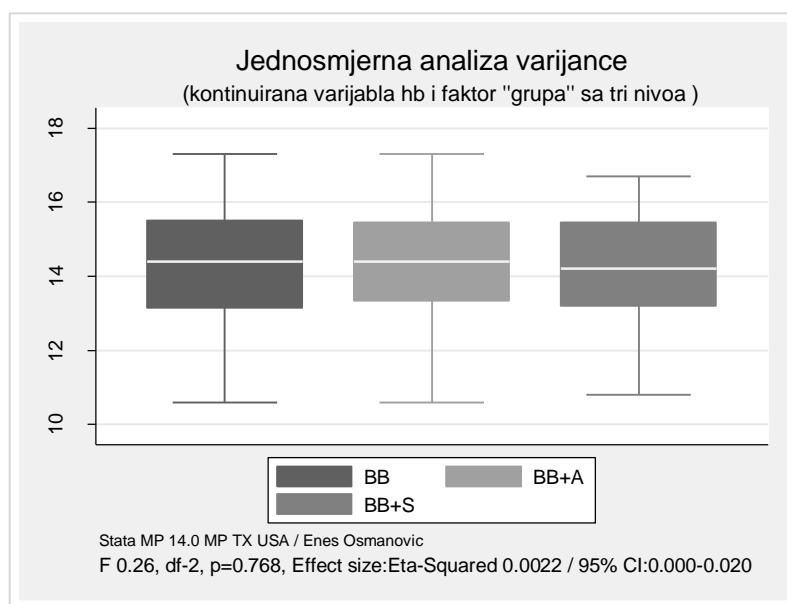


Slika 10-94. Normal-quantile plot sampling distribucije Hemoglobina u plazmi.

Tabela 10-37. Analiza varijance zavisne varijable postoperativnog hemoglobina.

Post-operativni Hemoglobin		n	Mean	SD			
	Hemoglobin	BB	14.27	1.471			
	BB+Amiodaron	80	14.31	1.459			
	BB+Statin	80	14.15	1.496			
<i>Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA)</i>							
Izvor varijacije		df	Partial SS	Mean Square	F	p	Effect size Partial η^2
Između grupa		2	1.148	0.574	0.26	0.768	0.0022
Unutar grupe		237	516.54	2.179			
Ukupno		239	517.697	2.166			

Legenda: n-broj ispitanika; Hb-hemoglobin; Partial SS- Sum Square; MS- Mean Square; F-ratio; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal (Eta-Squared) veličine efekta (Effect sizes for linear models Partial η^2 0.0022 (95% CI:0.000-0.020).

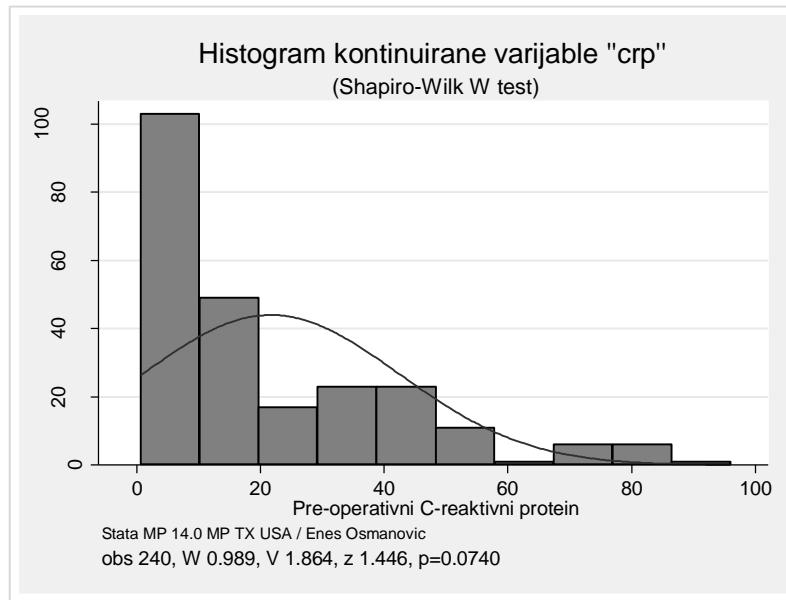


Slika 10-95. Box-Whisker plot analize varijance Hemoglobina po tipu tretmana.

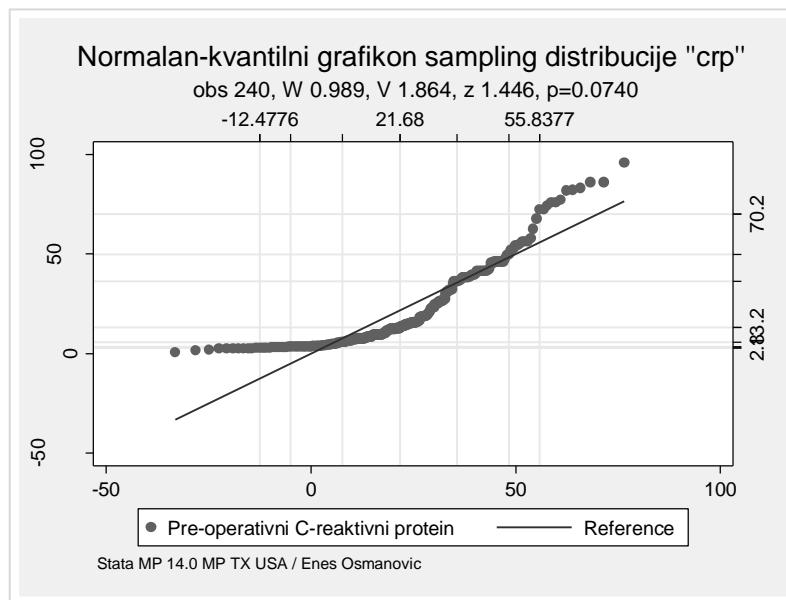
10.38 Postoperativne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP)

Prosječan nivo CRP-a kod postoperativnih ispitanika (engl. postoperative C-reactive protein) bio je 21.99 ± 20.99 . Sampling distribucija ovog parametra izrazito je asimetrična: Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 240, W 0.989, V 1.864, z 1.446,

probability p=0.0740. Skewness/Kurtosis test ima sledeće vrijednosti, Skewness 0.863, Kurtosis 0.552, probability p=0.824 također insignifikantan.



Slika 10-96. Grafički prikaz sampling distribucije C-reaktivnog proteina.



Slika 10-97. Normal-quantile plot sampling distribucije C-reaktivnog proteina.

Asimetričnost raspodjele jasno se uočava na krajevima Normal-quantil plota gdje podaci odstupaju od referentne linije poprimajući tako tipičan oblik "inverznog slova C" izrazite desne asimetrije. Prosječan postoperativni CRP je 21.99 mg/L, dok je medijan 13.65 mg/L, modalna vrijednost 3.6 mg/L te je oblik distribucije produljen ili usmjeren na desnu stranu tj. pozitivno asimetrična. Najmanja vrijednost CRP-a je 0.6 mg/L. Oblik

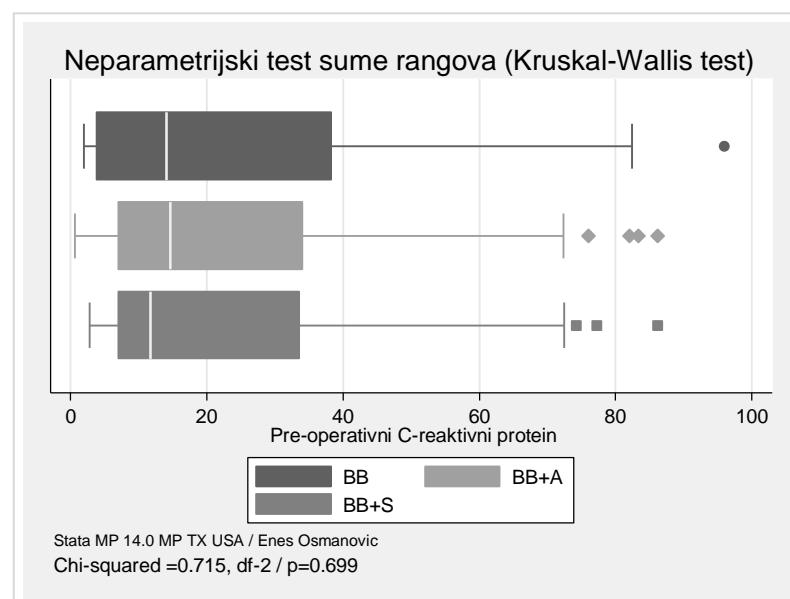
histograma jasno ukazuje na desnu, izrazito pozitvnu asmetriju distribucije a to znači da je najveći broj ispitanika imao znatno manji CRP od prosječne vrijednosti što ilustruje grafikon x. Distribuciju ovog parametra po tretiranim grupama također smo provjerili Shapiro-Wilk W test for normal data te utvrdili značajno odstupanja od simetrične distribucije u sve tri tretirane grupe što implicira primjenu neparametrijske inferencijalne statistike kada je ovaj parametar u pitanju.

Tabela 10-38. Kruskal-Wallis test C-reaktivnog proteina tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
CRP (mg/L)	BB	80	9275.50			
	BB+Amiodaron	80	10017.50	0.715	2	0.699
	BB+Statin	80	9267.00			
<i>Effect size: Partial η^2</i>		<i>0.0201</i>				

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; H-statistic; p-value; Effect size- indikator veličine uticaja η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta. CRP-C reaktivni protein.

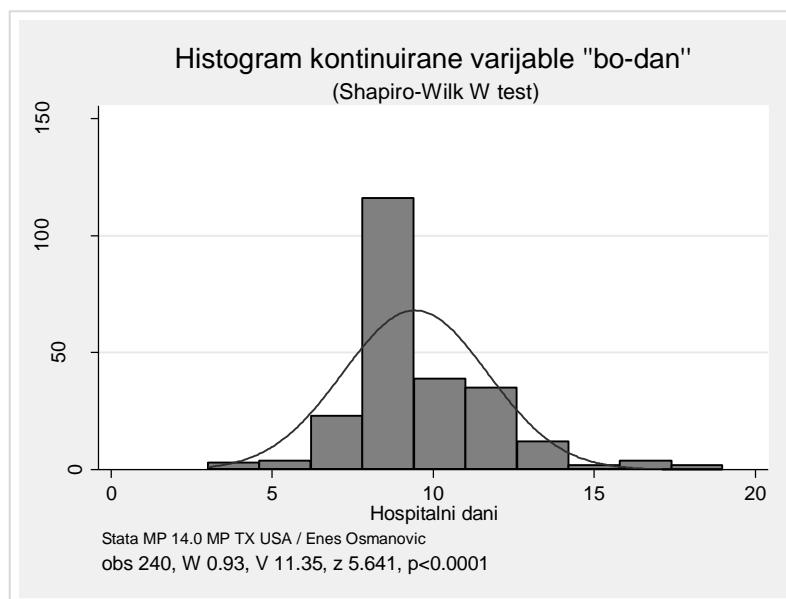
Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 10017.50 ima grupa tretirana BB+Amiodaron što odgovara najvećoj vrijednosti kontinuirane varijable, C-reaktivnog proteina.



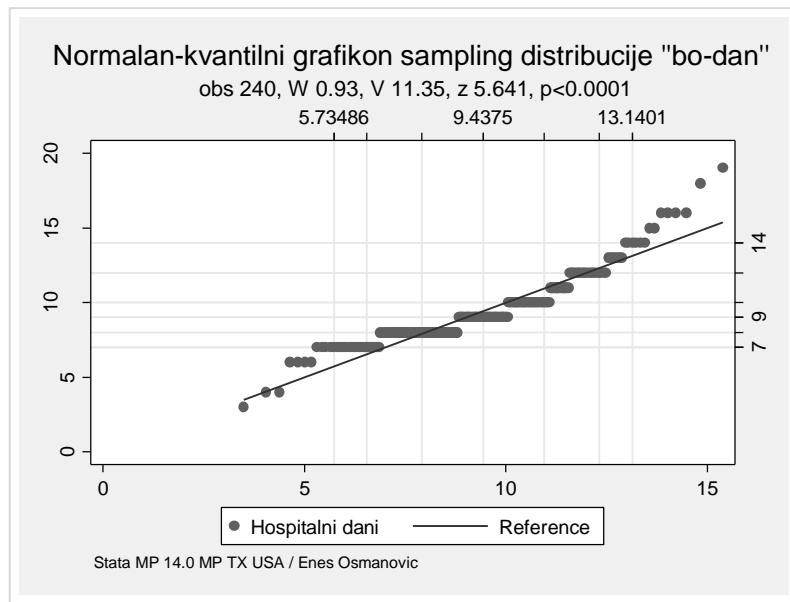
Slika 10-98. Box-Whisker plot sampling distribucije CRP-a po tipu tretmana.

10.39 Dani boravka u bolnici i jedinici intenzivne terapije

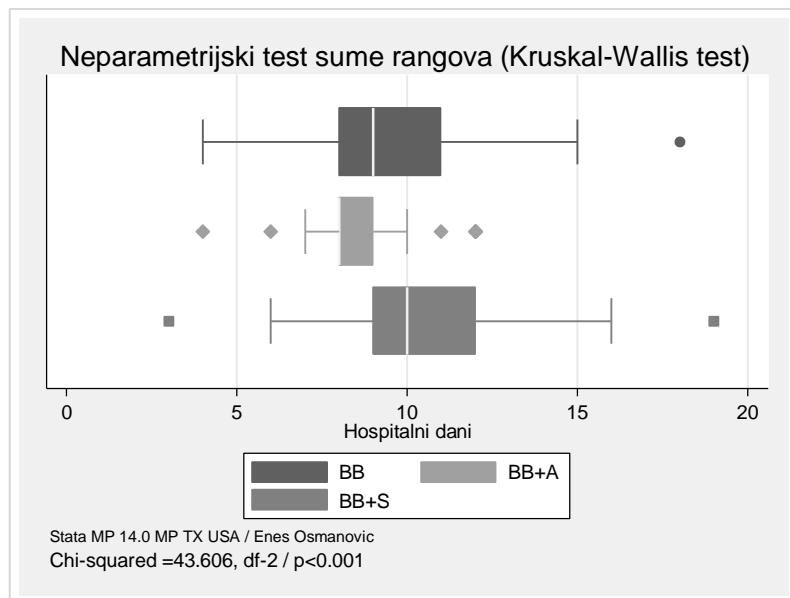
Dužina boravka u bolnici u prosjeku je bila 8 dana. Najmanji zabilježen boravak je 3, a najveći 19 dana. Pregledom srednjih vrijednosti ranga, grupa bolesnika tretirana BB+Amiodaron ima najmanju medijanu boravka u bolnici i iznosi 8 dana sa rasponom od 4-12 dana u odnosu na ostale dvije tretirane grupe gdje je medijan boravka za prvu grupu BB 9 dana, raspon 4-18 dana, te za treću BB+Statin 10 dana sa rasponom od 3-19 dana. Ta razlika ima i statičku značajnost Chi Square 43.606, df-2, probability p<0.001.



Slika 10-99. Grafički prikaz sampling distribucije dani hospitalnog boravka.

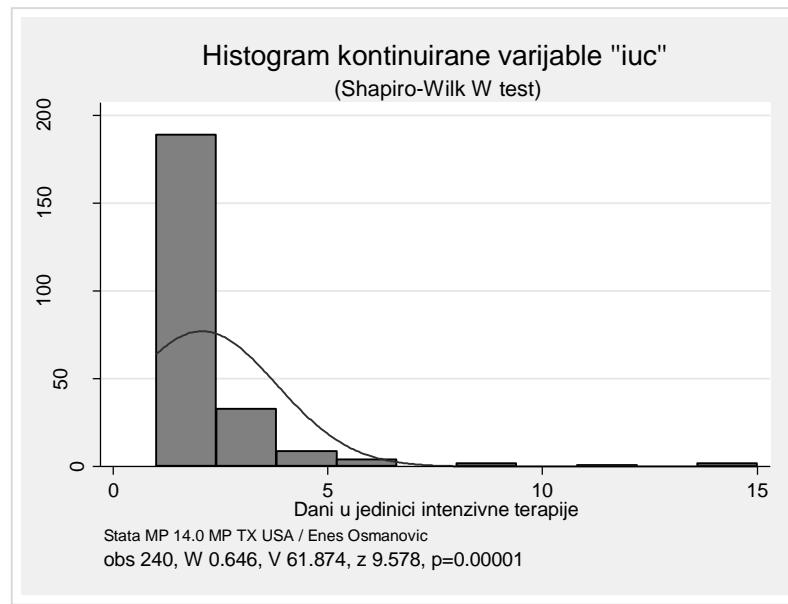


Slika 10-100. Normal-quantile plot sampling distribucije dani hospitalnog boravka.

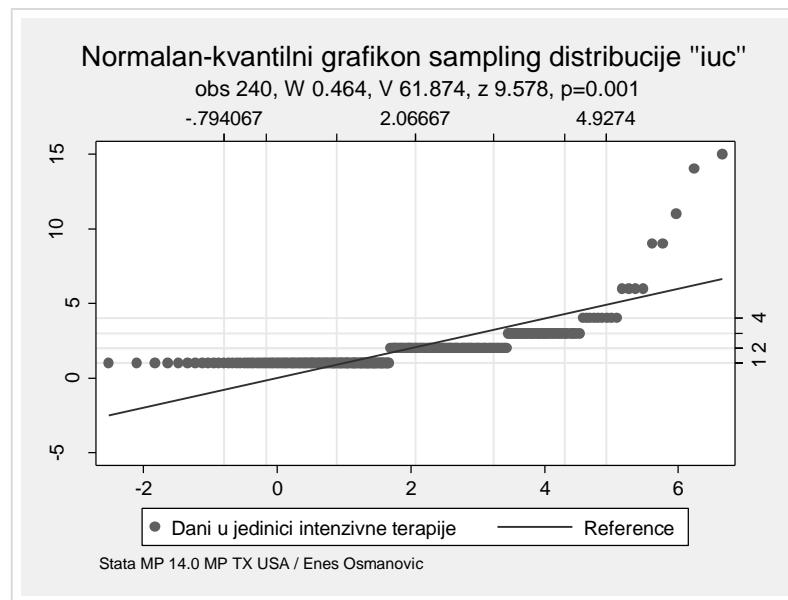


Slika 10-101. Box-Whisker plot distribucije dani hospitalnog boravka po tretmanu.

Prosječan broj dana provedenih u jedinici intenzivne njage (engl. days of intensive care unit) iznosio je 2.06 ± 1.73 . Najmanji zabilježen boravak je 1 dan., a najveći 15 dana. Sampling distribucija ovog parametra izrazito je asimetrična: Shapiro-Wilk W test for normal data (obs 240, W 0.646, V 61.874, z 9.578, probability p=0.00001).



Slika 10-102. Grafički prikaz sampling distribucije vremena boravka u IUC.



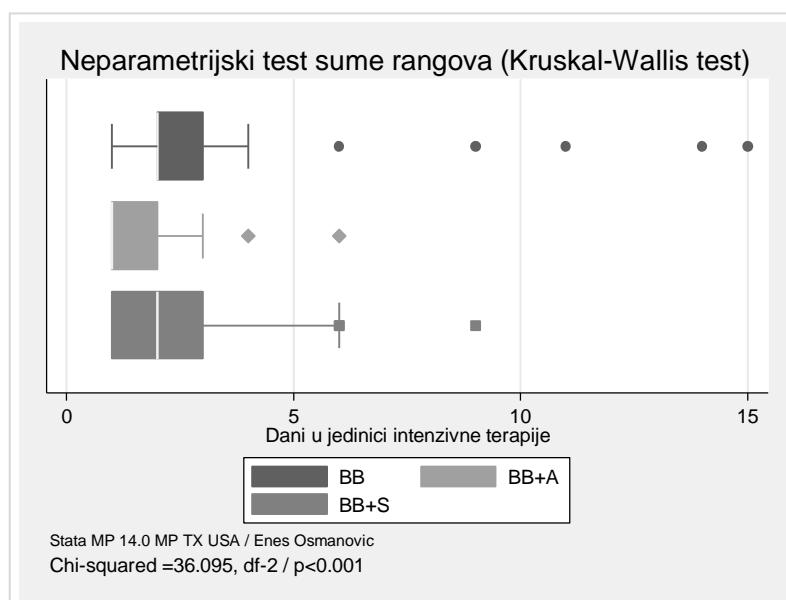
Slika 10-103. Normal-quantile plot sampling distribucije vremena boravka u IUC.

Tabela 10-39. Kruskal-Wallis test dani u jedinici intenzivne njegi tretiranih grupa.

Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test						
Parametar	Tretman	n	Mean rank	Chi Square	df	p-value
IUC (dani)	BB	80	11772.50			
	BB+Amiodaron	80	6690.00	36.095	2	0.001
	BB+Statin	80	10457.50			
Effect size: Partial η^2	0.0201					

Legenda: n-broj ispitanika; Mean rank-srednja vrijednost ranga; Chi square with ties-hi kvadrat s korekcijom; p-value; η^2 -parcijal eta kvadrat veličine efekta. IUC- jedinica intenzivne njegi.

Pregledom srednjih vrijednosti ranga za ispitivane grupe najveći mean-rank 11772.50 ima grupa tretirana samo BB što odgovara najvećoj vrijednosti kontinuirane varijable a to su dani boravka u IUC, dok je mean rank najmanji u grupi B i iznosi 6690 što odgovara i najmanjem medijanu ovog parametra. Najveći broj "neobičnih" vrijednosti ("outliers") je u prvoj grupi u kojoj je bilo bolesnika sa boravkom u IUC 14, 15 dana.



Slika 10-104. Box-Whisker plot distribucije boravka u IUC po tipu tretmana.

U tabeli koja slijedi prikazani su numerički pokazatelji najvažnijih neželjenih događaja nakon CABG operacije uz napomenu da vrijeme praćenja populacije u riziku su dani boravka u bolnici.

Tabela 10-40. Neželjeni događaji tokom perioda hospitalnog praćenja (n=240).

MACCE-major adverse cardiac or cerebrovascular events

	n, %	
Mortalitet (Death)	n, %	11 (4.58%)
Postoperativni ne-fatalni srčani udar (MI)	n, %	14 (5.83%)
Postoperativni Cerebrovaskularni događaji (CVI)	n, %	7 (2.9%)
Postoperativna potreba za revaskularizacijom (REDO or PCI)	n, %	6 (2.5%)
Postoperativno srčano popuštanje (HF)	n, %	11 (5.0%)

Legenda: n-apsolutni broj i relativni %. Redo- sternotomy, PCI-percutane coronary interventie.

Intrahospitalni mortalitet zabilježen je u 11 slučajeva ili 4.58%. Postoperativni ne fatalni novi ishemski događaj zabilježen je u 14 slučajeva (5.83%). Cerebrovaskularni incident imalo je 7 bolesnika (2.9%) dok je potreba za ponovnom revaskularizacijom bilo kao REDO sternotomija ili PCI sa implantacijom stenta urađeno u 6 slučajeva (2.5%). Neželjeni događaj u smislu postoperativnog srčanog popuštanja imalo je 12 (5%) bolesnika.

Prilog 2.

Odluka etičkog komiteta

	Received: 13.9.2013.	Protocol No.: 0115/09 - (2013)
		
Heart Center BH Tuzla ETHICS COMMITTEE tel . ++ 387 35 309 140 fax .++ 387 35 309 243 e-mail: info@bhsrce.ba www.bhsrce.ba Address: Alekse Šantića 8 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina		
ETHICS COMMITTEE CERTIFICATE		
Project Title:		
1. PHARMACOLOGIC PROPHYLAXIS FOR ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING CORONARY BY-PASS SURGERY		
2. Short title: atrial fibrillation and coronary by-pass surgery	3. Duration: 2013/2014	
Principal investigator		
4. Mr . med.sci, dr Enes Osmanović - internist		
5. Institution: Heart Center BH Tuzla		
6. Address: Alekse Šantić 8 Tuzla	7. Tel: GSM: +387 61 104 – 103	8. e-mail: osmanovic@bhsrce.ba
Mentor		
9. Mentor: Miodrag Č Ostožić, MD, Ph.D, FESC, FACC, FSCAI Professor Emeritus of Cardiology, School of Medicine University of Belgrade		
10. Address: School of Medicine University of Belgrade		
11. Cell phone: +381 64 116 14 76	13. e-mail: mostojic2003@yahoo.com	
Obrazac za prijavu projekta		16.09.2013

CIV

Short description of the project

14. Randomized clinical trial. Aim: to evaluate whether combined beta blocker with Amiodaron or Rosuvastatin are more efficient in atrial prevention after coronary by-pass surgery than beta blocker alone.
1. Controls will get beta blocker (Bisoprolol 1.25-2.5-5 mg. x 1, or Nebivolol 1.25-2.5-5 mg. x 1, or Metoprolol 25-50-100 mg. x 2).
 2. Second group will get beta blocker + Amiodaron 200 mg. x 2.
 3. Third group will get beta blocker + Rosuvastatin 10 mg. x 1

Safety parameters will be closely monitored.

Decision

15. Approved

16. Comment:

This is to certify that we give the approval to Mr.med.sci.dr. Enes Osmanović to run the project:

PHARMACOLOGIC PROPHYLAXIS FOR ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING CORONARY BY-PASS SURGERY

Prim.dr Ibrahim TERZIĆ
Internist-cardiologist
Chief of cardiology department

Doc.dr.med.sc. Jasmin ČALUK
Internist-cardiologist

Prof.dr.med.sc.Emir MUJANOVIC
Cardiovascular surgeon
Chief of cardio-surgery department

Tuzla, 02. September 2013.

Prilog 3.

Informacija bolesnicima o problemu i pristanak za sudjelovanje u istraživanju

FARMAKOLOŠKA PROFILAKSA ATRIJALNE FIBRILACIJE NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA		
	Obrazac istraživačkog projekta Centra za srce BH Tuzla	
	ID:	Datum uključenja:
INFORMACIJA BOLESNICIMA O PROBLEMU i PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU		
PRETKOMORNO SRČANO TREPERENJE NAKON BAJPAS OPERACIJE NA SRCU		
<p>Definicija problema: Postoperativno pretkomorno srčano treperenje (stručno Atrialna fibrilacija) je poremećaj srčanog ritma kojeg karakterizira električna aktivacija srčanih pretkomora s posljedičnim remećenjem mehaničke funkcije srčanih pretkomora. Stoga se u elektrokardiogramu (EKG-u), umjesto normalnog srčanog ritma kod bolesnika registruje apsolutni poremećaj srčanog ritma. Pretkomorno treperenje je najčešći poremećaj srčanog ritma inače u kliničkoj praksi i jedna je od najčešćih komplikacija nakon bajpas operacija. Dešava se u 20-40% a prema nekim podacima i do 50% bolesnika podvrgnutih bajpas operaciji na srcu, a 37-50% nakon operacije srčanih zalistaka te čak 60% nakon kombinovane operacije: zamjene srčanog zalistka uz bajpas operaciju. Broj novih slučajeva postoperativnog poremećaja srčanog ritma se povećava sa godinama starosti tj. pojave je učestalija kod starijih bolesnika.</p> <p>Tokom epizode poremećaja ritma remeti se organizirana kontrakcija srčanih pretkomora što može dovesti do niza kliničkih situacija koje uključuju prije svega: pad krvnog pritiska, nesvjetisticu, srčano popuštanje i moždani udar. Ovo istraživanje usmjeren je na pronaalaženje efikasne terapije u prevenciji (profilaksi) ovih neželjenih događaja. Naše terapijsko djelovanje protiv ovog događaja započinje 7 dana prije Vaš planirane operacije kako bi smanjili učestalost ove pojave. Niti jedan lijek koji se daje preventivno NIJE NOVI, NITI NEKI nepoznati eksperimentalni lijek, već su to lijekovi koji se inače i dugo koriste u kliničkoj praksi. To su lijekovi koji imaju dokazano djelovanje i efikasnost u liječenju zasnovano na čvrstim medicinskim dokazima.</p>		
<p>Cilj nam je utvrditi da li je preoperativna kombinovana terapija (Betablokator + Amiodaron i Betablokator + Statin) efikasnija u prevenciji postoperativnog poremećaja srčanog ritma, po tipu atrijalne fibrilacije, od monoterapije Betablokatorom nakon bajpas operacije (CABG).</p>		
<p>U studiju će biti uključeni bolesnici podvrgnuti bajpas operaciji (CABG) sprovedene u Specijalnoj bolnici "Centar za srce BH" Tuzla, s početkom od 1.12.2013 godine. Svi bolesnici će prije planiranog hirurškog zahvata imati urađenu koronarografiju kojom je potvrđena značajna bolest koronarnih arterija i na osnovu koje je indicirana bajpas operacija na srcu. Svim bolesnicima će prvi puta biti rađena bajpas operacija, a niti jedan bolesnik nije imao ranije ugrađen bajpas ili operaciju srčanih zalistaka kao niti rađenu ugradnjnu stent u nekoj od srčanih arterija. Analizom snage statističkog testa (Power analysis) odredili smo potrebnu veličinu uzorka za precizan i pouzdan statistički zaključak. Provedenom analizom ustanovili smo da je minimalna potrebna veličina uzorka za jednu grupu 87 bolesnika, tj. za donošenje pravilnog zaključka biti će nam potrebno ukupno 261 bolesnik.</p>		
<p>Kriteriji uključenja:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prisutnost značajne koronarne bolesti srca sa preporukom za bajpas operaciju;• Odsutnost teže bolesti srčanih zalistaka;• Normalan srčani ritam (preoperativno). <p>Kriteriji isključenja:</p> <ul style="list-style-type: none">• značajna bolest srčanih zalistaka kod koje je potrebno hirurški intervenirati;• ranije učinjena bajpas operacija;• poremećaja srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije prije operacije;• bolenici koji imaju kontraindikacije za bilo koji od tri lijeka planirane terapijske intervencije.		
<p>Dizajn: randomizirani duplo slijepi klinički pokus (RCT) je "zlatni standard" za procjenu učinka odabранe preventivne intervencije. Randomizacijom smo obezbijedili svim bolesnicima jednaku šansu raspoređivanja u grupe.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Jedna grupa će primati terapijski tretman A;2. Druga grupa će primati terapijski tretman B;3. Treća grupa će primati terapijski tretman C; PREHOSPITALNA TERAPIJA BOLESNICIMA JE OBEZBIJEĐENA		

Obrazac istraživačkog projekta: FARMAKOLOŠKA PROFILAKSA ATRIJALNE FIBRILACIJE NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

FARMAKOLOŠKA PROFILAKSA ATRIJALNE FIBRILACIJE NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

 Centar za srce BH Tuzla BH Heart Center Tuzla	Obrazac istraživačkog projekta Centra za srce BH Tuzla		
ID:	Datum uključenja:	Broj protokola:	
INFORMACIJA BOLESNICIMA O PROBLEMU i PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU			
PRETKOMORNO SRČANO TREPERENJE NAKON BAJPAS OPERACIJE NA SRCU			
<p>Definicija problema: Postoperativno pretkomorno srčano treperenje (stručno Atrialna fibrilacija) je poremećaj srčanog ritma kojeg karakterizira električna aktivacija srčanih pretkomora s posljedičnim remećenjem mehaničke funkcije srčanih pretkomora. Stoga se u elektrokardiogramu (EKG-u), umjesto normalnog srčanog ritma kod bolesnika registruje apsolutni poremećaj srčanog ritma. Pretkomorno treperenje je najčešći poremećaj srčanog ritma inače u kliničkoj praksi i jedna je od najčešćih komplikacija nakon bajpas operacija. Dešava se u 20-40% a prema nekim podacima i do 50% bolesnika podvrgnutih bajpas operaciji na srcu, a 37-50% nakon operacije srčanih zalistaka te čak 60% nakon kombinovane operacije: zamjene srčanog zališka uz bajpas operaciju. Broj novih slučajeva postoperativnog poremećaja srčanog ritma se povećava sa godinama starosti tj. pojavi je učestalija kod starijih bolesnika.</p> <p>Tokom epizode poremećaja ritma remeti se organizirana kontrakcija srčanih pretkomora što može dovesti do niza kliničkih situacija koje uključuju prije svega: pad krvnog pritiska, nesvjetlicu, srčano popuštanje i moždani udar. Ovo istraživanje usmjeren je na pronalaženje efikasne terapije u prevenciji (profilaksi) ovih neželjenih događaja. Naše terapijsko djelovanje protiv ovog događaja započinje 7 dana prije Vaše planirane operacije kako bi smanjili učestalost ove pojave. Niti jedan lijek koji se daje preventivno NIJE NOVI, NITI NEKI nepoznati eksperimentalni lijek, već su to lijekovi koji se inače i dugo koriste u kliničkoj praksi. To su lijekovi koji imaju dokazano djelovanje i efikasnost u liječenju zasnovano na čvrstim medicinskim dokazima.</p>			
<p>Cilj nam je utvrditi da li je preoperativna kombinovana terapija (Betablokator + Amiodaron i Betablokator + Statin) efikasnija u prevenciji postoperativnog poremećaja srčanog ritma, po tipu atrijalne fibrilacije, od monoterapije Betablokatorom nakon bajpas operacije (CABG).</p>			
<p>U studiju će biti uključeni bolesnici podvrgnuti bajpas operaciji (CABG) sprovedene u Specijalnoj bolnici "Centar za srce BH" Tuzla, s početkom od 1.12.2013. godine. Svi bolesnici će prije planiranog hirurškog zahvata imati uređenu koronarografiju kojom je potvrđena značajna bolest koronarnih arterija i na osnovu koje je indicirana bajpas operacija na srcu. Svim bolesnicima će prvi puta biti rađena bajpas operacija, a niti jedan bolesnik nije imao ranije ugrađen bajpas ili operaciju srčanih zalistaka kao niti rađenu ugradnju stenta u nekoj od srčanih arterija. Analizom snage statističkog testa (Power analysis) odredili smo potrebnu veličinu uzorka za precizan i pouzdan statistički zaključak. Provedenom analizom ustavili smo da je minimalna potrebna veličina uzorka za jednu grupu 87 bolesnika, tj. za doношење pravilnog zaključka biti će nam potrebno ukupno 261 bolesnik.</p>			
<p>Kriteriji uključenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prisutnost značajne koronarne bolesti srca sa preporukom za bajpas operaciju; • Odsutnost teže bolesti srčanih zalistaka; • Normalan srčani ritam (preoperativno). <p>Kriterij isključenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • značajna bolest srčanih zalistaka kod koje je potrebno hirurški intervenirati; • ranije učinjena bajpas operacija; • poremećaja srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije prije operacije; • bolesnici <i>koji imaju kontraindikacije</i> za bilo koji od tri lijeka planirane terapijske intervencije. 			
<p>Dizajn: randomizirani duplo slijepi klinički pokus (RCT) je "zlatni standard" za procjenu učinka odabранe preventivne intervencije. Randomizacijom smo obezbijedili svim bolesnicima jednaku šansu raspoređivanja u grupe.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jedna grupa će primati terapijski tretman A; 2. Druga grupa će primati terapijski tretman B; 3. Treća grupa će primati terapijski tretman C; PREHOSPITALNA TERAPIJA BOLESNICIMA JE OBEZBJEDENA 			

Obrazac istraživačkog projekta: FARMAKOLOŠKA PROFILAKSA ATRIJALNE FIBRILACIJE NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

Prilog 4.

Upustvo bolesnicima za upotrebu dodijeljenog terapijskog tretmana

	Obrazac Centra za srce BH Tuzla®		
ID:	Datum:	Broj protokola:	
MP			
UPUSTVO BOLESNICIMA ZA UPOTREBU DODIJELJENOG TERAPIJSKOG TRETMANA			
<p>Nakon što smo Vas blagovremeno usmeno i pismeno informisali, Vi ste nam Vašim potpisom dali pristanak za sudjelovanje u ovom istraživačkom projektu koji za cilj ima pronalaženje adekvatnog profilaktičkog (preventivnog) tretmana za poremećaj srčanog ritma nakon Bajpas operacije na srcu. Potpisanim pristankom mi smo Vam na otpustu iz naše bolnice, uz sve ostale dokumente, dali i upakovane lijekove u farmaceutsku kesicu, Vašeg terapijskog tretmana. To može biti ili tretman A ili tretman B ili tretman C i dali smo Vam ovo upustvo za podsjećanje kad i kako započeti preventivni terapijski tretman. Vaš terapijski tretman započinje 7 dana prije prijema u našu bolnicu radi planirane operacije. Datum prijema u bolnicu saznat ćete u kontaktu sa našom sestrom koordinatorom koja Vas izvještava o tačnom datumu Vašeg prijema u bolnicu i podsjeća da pravilno uzmete dodjeljenu terapiju.</p> <p>Da bi smo mogli ispitati efikasnost lijekova našeg terapijskog tretmana u spriječavanju poremećaja srčanog ritma, onda sve lijekove iz grupe sva tri terapijska tretmana moramo blagovremeno i zaustaviti iz Vaše terapije kako bi ste započeli kontrolisano uzimati naš tretman. Stoga smo Vam na drugoj stranici ovog dokumenta i napravili tabelarni prikaz samo onih lijekova koje želimo da zaustavimo iz Vaše terapije <u>sedam dana prije prijema u bolnicu</u>.</p>			
<p>Važna napomena</p> <p>Ostale lijekove koji nisu iz našeg terapijskog tretmana nastaviti ćete uzimati onako kako su vam bili ranije propisani, na način kako ste ih i dosad uzimali. Na primjer: ako ste u Vašoj dosadašnjoj terapiji uzimali Andol, Aspirin, Plavix, Zyllt, Monizol, ISMN, Olicard, Ramipril, Enap, Tritace, Amlopin, Lerkamil, Lasix, Valsartan, Loristu, Farin...ili neke druge lijekove <u>koji nisu na spisku u tabeli</u>, te ljekove ćete nastaviti uzimati kao i do sada. Ukoliko niste sigurni za neki od lijekova slobodni ste nas kontaktirati.</p>			
<p>Upustvo kako primjeniti dodijeljen terapijski tretman od interesa ovoj projekta</p> <p>To može biti tretman A, ili tretman B ili tretman C. Lijekove jednog dodijeljenog terapijskog tretmana započinjete piti 7 dana prije prijema u bolnicu na način kako je to navedeno u farmaceutskoj kesici.</p> <p>Ako Vam je dodijeljen tretman A: iz Vaše dosadašnje terapije prvo ćete isključiti ranije eventualne lijekove za masnoće (Crestor, Rupilip, Rosvera, Rosix, Sortis, Atoris, Tulip, Vasilip...), isključiti ćete i eventualnu raniju terapiju Amiodaronom (Cordarone, Amiokordin...) i isključiti ćete eventualni Betablokator (Bisoprolol, Cardioprol, Corvitol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol, Coryol, Betaloc ...i dr.), jer će upravo započeti piti slučajno dodijeljen terapijski tretman A do prijema u bolnicu.</p> <p>Ako Vam je dodijeljen tretman B: iz Vaše dosadašnje terapije prvo ćete isključiti ranije eventualne lijekove za masnoće (Crestor, Rupilip, Rosvera, Rosix, Sortis, Atoris, Tulip, Vasilip...), isključiti ćete i eventualnu raniju terapiju Amiodaronom (Cordarone, Amiokordin...) i isključiti ćete eventualni Betablokator (Bisoprolol, Cardioprol, Corvitol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol, Coryol, Betaloc ...i dr.), jer će sada započeti piti slučajno dodijeljen terapijski tretman B do prijema u bolnicu.</p> <p>Ako Vam je dodijeljen tretman C: iz Vaše dosadašnje terapije prvo ćete isključiti ranije eventualne lijekove za masnoće (Crestor, Rupilip, Rosvera, Rosix, Sortis, Atoris, Tulip, Vasilip...), isključiti ćete i eventualnu raniju terapiju Amiodaronom (Cordarone, Amiokordin...) i isključiti ćete eventualni Betablokator (Bisoprolol, Cardioprol, Corvitol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol, Coryol, Betaloc ...i dr.), jer će sada započeti piti slučajno dodijeljen terapijski tretman C do prijema u bolnicu.</p>			

Specijalna zdravstvena ustanova Centar za srce BiH, BH Heart Center Tuzla, Bosna i Hercegovina. Ul.Aleksa Šantić bb 8, 75000 Tuzla. Tel:+387 25 309 100. Fax: +387 35 309 240 | Matični broj: 4209744860009 | Općinski sud u Tuzli U/I 1813/05. | PDV broj: 209744860009 | Porezni broj: 03012093 | Hypo Alpe-Adria Bank d.d.:3060460000204617 | NLB Tuzlanska banka d.d: 1321000311003598 | info@bfsrce.ba www.bfsrce.ba

LIJEKOVI KOJE TREBATE <u>TSKLJUCITI</u> IZ VASE TERAPIJE KAKO BI STE ZAPOCELI UZIMATI DODIJELJEN TERAPIJSKI TRETMAN			
Grupa	Nezaštićeno ime (generičko)	Zaštićeni naziv-tvorničko ime	Proizvođač
Betablokatori	Atenolol	Aminol Atenolol Ornidol	BOSNALLIEK REMEDICA, PLIVA FARMAVITA
	Metoprolol	Blozan Corvitol Betaloc ZOK	KRKA Berlin chemi Astra Zeneca
	Bisoprolol	Bisocor Byol Bipresso Blokor Cardioprol Concor	Kwizda LEK ALKALOID ZADA FARMAVITA MERCK
	Nebivolol	Nibel Nebilet	FARMAVITA Berlin-Chemie
	Carvedilol	Coryol Dilatrend Carvelol Coronis Vedicor Carvetrend	KRKA, BOSNALLIEK FARMAVITA BILIM Pharmaceuticals ZADA Pharmaceuticals PLIVA
Antiaritmik	Amiodaron	Amiodaron Amiodordin Cordarone Zadaron	FARMAVITA KRKA SANOFI-AVENTIS ZADA Pharmaceuticals
Antilipemik	Rosuvastatin	Crestor Ruprilip Roswera Rosix	Astra Zeneca LEK KRKA FARMAVITA
	Atorvastatin	Atoris Sortis Tulip Torvas, Artas Atorvox	KRKA Pfizer LEK JADRAN PLIVA
	Simvastatin	Lipex Vaslip	Merck Sharp KRKA
Ako se u Vašoj dosadašnjoj terapiji nalazi neki od ovih lijekova Vi ćete ga prestati uzimati sedam dana prije Vašeg prijema u našu bolnicu, a započet ćete uzimati dodijeljen terapijski tretman označen kao tretman A, tretman B, tretman C. Uzimate lijekove iz Vama dodijeljenog tretmana po uputi kako je navedeno na pakovanju.			

Specijalna zdravstvena ustanova Centar za srce BiH, BH Heart Center Tuzla, Bosna i Hercegovina. UL Adilka Šantić bb 8, 75000 Tuzla. Tel: +387 35 309 100. Fax: +387 35 309 240 | Matični broj: 4209744860009 | Općinski sud u Tuzli U/I 1813/05. | PDV broj: 209744860009 | Porezni broj: 03012093 | Hypo Alpe-Adria Bank d.d. 3060460000204617 | NLB Tuzlanska banka d.d. 1321000311803598 | info@bhsrcce.ba www.bhsrcce.ba

Prilog 5.

Procedura za provođenje istraživanja

 Obrazac Centra za srce BH Tuzla® ID: DATUM: BROJ PRIJEDOKLA MP.			
PROCEDURA ZA PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA			
<p style="text-align: center;">FARMAKOLOŠKA PROFILAKSA ATRIJALNE FIBRILACIJE NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA: randomizirani, duplo slijepi klinički pokus</p>			
Protocol Registration System: NCT01955759	Vrijeme trajanja: dec.2013/2014-ta god.		
Podaci o predlagaču projekta (glavni istraživač)			
Mr. med. sci. dr Enes Osmanović - internista Centar za srce BH Tuzla, odjeljenje kardiologije.			
Podaci o mentoru			
Akademik Prof. dr. Miodrag C Ostojić, MD, Ph.D, FESC, FACC, FSCAI Professor Emeritus of Cardiology, School of Medicine University of Belgrade			
Ciljevi			
Utvrđiti da li je preoperativno davanje kombinovane terapije Bisoprolol + Amiodaron te Bisoprolol + Rosuvastatin efikasnija u profilaksi postoperativne Atrialne fibrilacije od monoterapije Bisoprolol-om, nakon hirurške revaskularizacije miokarda (CABG).			
INTERVENCIJA			
<ol style="list-style-type: none">1. Jedna grupa će primati samo Bisoprolol u individualno prilagođenim dozama i to je <u>kontrolna grupa</u>. Terapija se uvodi 7 dana prije operacije i traje sve do otpusta iz bolnice.2. Druga grupa će primati terapijsku kombinaciju Bisoprolol u individualno prilagođenoj dozi + Amiodaron peroralno: Amiodaron se uvodi 7 dana prije operacije kao peroralna doza od 600 mg. podijeljena u tri dnevne doze (Amiodaron tbl. a 200 mg. x 3), a potom, od drugog postoperativnog dana peroralno Amiodaron u dozi od 400 mg. podijeljeno u dvije dnevne doze (Amiodaron tbl. a 200 mg. x 2) sve do otpusta iz bolnice.3. Treća grupa prima terapijsku kombinaciju Bisoprolol u individualno prilagođenoj dozi + Rosuvastatin u jednoj dnevnoj dozi od 20 mg. Terapija se uvodi 7 dana prije operacije i traje sve do otpusta.			

STUDIJSKA PROCEDURA

Ovo istraživanje ne uključuje nikakav rizik osim uobičajenog svakodnevnog rizika. Istraživanje je timski rad medicinskog osoblja Specijalne bolnice Centra za srce, a koje je ranijom odlukom prihvaćeno od Etičkog komiteta i odobreno od generalnog direktora. Svi ljekari, farmaceut i medicinari koji učestvuju u liječenju dio su istraživačkog tima i upoznati su sa ciljevima studije. Regrutacija pacijenata je konsekutivna, prema internom rasporedu kojeg po dogovoru sa kardiohirurgom dobija na izvršenje sestra Erna Sejfulović ili sestra Jasna Bašić. Glavni istraživač će pregledati ispitane i ocijeniti njihovu podobnost za uključenje u istraživanje (verificirana značajna koronarna bolest sa preporukom za bypass operaciju). Uključivanje u studiju vršit će se na osnovu Informacije za bolesnika i potpisanoj Obrascu za davanje pristanka (tri primjerka). Nakon date informacije i potpisano pristanka za sudjelovanje, svim bolesnicima na otpustu, nakon koronarografije, uz svu ostalu prateću dokumentaciju, bit će data upakovana sedmodnevna terapija kao tretman A, ili tretman B ili tretman C, s obzirom na randomizacijsku listu tj. slučajno dodijeljen terapijski tretman. Na pakovanju se nalazi i jasna uputa o načinu primjene. Osim upute na pakovanju, bolesnici dobijaju i posebno pisano upustvo kad i kako dodijeljen terapijski tretman sprovesti. Datum prijema u bolnicu radi operacije bolesnici dobijaju od strane naše sestre koordinatora (sestra Erna Sejfulović i setra Jasna Bašić). **Važna napomena** - prilikom obavljanja bolesnika, osim što će im se saopštiti tačan datum prijema u bolnicu radi operacije, bolesnik će se napomenuti da se sedam dana pred prijem u bolnicu iz njihove dosadašnje, ranije propisane terapije, isključi svi lijekovi koji su u terapijskom režimu ove studije. Znači ako je bolesniku dodijeljen **tretman A**, (tajni, kodirani tretman), iz njegove dosadašnje terapije isključiti će se eventualna terapija Rosuvastatinom (Crestor, Rupilip, Roswera) i svim drugim statinima (lijekovi za masnoće...Sortis, Atoris, Vasilip...), isključiti će se eventualna ranija terapija Amiodaronom i svi betablokatori (Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol,...), jer će upravo započeti piti dodijeljen mu terapijski tretman A. Ako je bolesniku dodijeljen **tretman B** (tajni, kodirani tretman), iz njegove dosadašnje terapije isključiti će se eventualna terapija Rosuvastatinom (Crestor, Rupilip, Roswera) i svim drugim statinima (lijekovi za masnoće...Sortis, Atoris, Vasilip...), isključiti će se eventualna ranija terapija Amiodaronom i svi betablokatori (Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol,...), jer će sada započeti piti terapijski tretman B. Ako je bolesniku slučajno dodijeljen **tretman C** (tajni, kodirani tretman) iz njegove dosadašnje terapije isključiti će se eventualna terapija Rosuvastatinom (Crestor, Rupilip, Roswera) i svim drugim statinima (lijekovi za masnoće...Sortis, Atoris, Vasilip...), isključiti će se eventualna ranija terapija Amiodaronom i svi betablokatori (Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol,...), jer će sada započeti piti terapijski tretman C. Na dan prijema bolesnika u Centar otvara se istraživački list-protokol, posebno kreiran za potrebe ove studije u koji se unose personalni i svi drugi potrebni podaci od interesa za jednog bolesnika. Tokom operacije bolesnik je na kontinuiranom monitoringu. U slučaju pojave AFib, u istraživački list bit će evidentirano vrijeme pojave AFib, i svi ostali podaci od interesa. Postoperativno će bolesnici nakon bypass operacije biti monitorirani u jedinici Intenzivne njege i terapije, a nakon premještaja slijedi kontinuirano praćenje na odjelu kardiologije gdje će se također moći odmah uočiti eventualna pojava poremećaja srčanog ritma po tipu treperenja srčanih pretkomora (primarni događaj) te će se EKG-om odmah snimiti i na taj način dokumentovati tačno vrijeme pojave, a potom i dužina trajanja poremećaja. Obavezno će se notirati koji se postoperativni dan javila AFib, dužina trajanja pojedine atake AFib, njihov broj kao i ukupno trajanje AFib, te način njene konverzije. Za konverziju novonastale AFib, bit će proveden uobičajen način medikamentozne konverzije: bolus amp. Amiodarona 150-300 mg, uz nastavak infuzije Amiodaronom 1050 mg, (7 ampula) Amiodarona / 250 ml. 5% Glucosae kontinuirano 21ml./h. do konverzije u sinusni ritam i ciljne frekvencu 60/min. Pored infuzije Amiodarona uvodi se peroralna terapija 3 x 200 mg, tbl. Amiodarona sa postepenom redukcijom doze Amiodarona od 200 mg, dnevno do mjesec dana tj. do prve procjene srčanog ritma nakon otpusta. Za intervenciju u slučaju razvoja primarnog događaja odgovoran je odjeljeni doktor prema ranije utvrđenom protokolu za medikamentoznu konverziju. Sve podatke od interesa pri tome unosi u istraživački protokol koji je sastavni dio medicinske dokumentacije bolesnika. Istraživanje će se okončati kada se uključi posljednji pacijent od ciljnog broja potreban za istraživanja (min. 237 tj. max.261 bolesnik).

Postoje stručno-medicinske i organizaciono-tehničke pretpostavke za izvođenje istraživanja. Glavni istraživač i drugi saradnici su stručno kompetentni za provođenje istraživanja koje neće remetiti planirani proces rada u organizaciji. Očekujemo visok nivo profesionalne odgovornosti u provođenju navedene procedure a sve u cilju očuvanja i unapređenja zdravlja naših pacijenata.

Prim. dr. Ibrahim TERZIĆ
Internist-kardiolog
Šef odjela kardiologije

Dr. med. sc. Prim.dr.
Sevleta AVDIĆ
internist kardiolog

Prof. dr. med. sc. Emir KABIL
Kardiovaskularni hirurg
DIREKTOR

Tuzla, 11.novembar 2013.godine.

Prilog 6.

Euroscore



Centar za srce BH Tuzla
BH Heart Center Tuzla

EuroScore

Matični broj 680/2018	Prezime (ime oca) i ime pacijenta KATHER (JOZEF) ANTON	JMBG 0603952163309	Datum rođenja 06.03.1952
Faktori vezani za pacijenta			Bodovi
Godište	Za svakih 5 godina preko starosti od 60 godina.	1	
Pol	Ženski pol.	0	
Hronično plućno oboljenje	Dugotrajna terapija sa bronhodilatatorima ili steroidima za plućno oboljenje.	0	
Ekstrakardijalna	Bilo koji ili više od nabrojanih: kaudikacije, karotidna okluzija ili stenoza >50%, prethodna ili planirana operacija na abdominalnoj arti, arterijama ekstremiteta ili karotidnim arterijama.	2	
Neurološke disfunkcije	Koje značajno reduciraju pokretanje ili svakodnevno funkcionisanje.	0	
Prethodna kardio operacija	Koja zahtijeva otvaranje perikarda.	3	
Serum kreatinin	Preoperativno >200 mmol/l.	0	
Aktivni endokarditis	Pacijent još uvijek na antibiotskoj terapiji za endokarditis u vrijeme operacije.	0	
Kritično preoperativno stanje	Bilo koji ili više od nabrojanih: ventrikularna tahikardija ili fibrilacija, preoperativna masaža srce, preoperativna vještačka ventilacija prije prijema u intenzivnu njegu, preoperativna terapija inotropima, intraaortalna balon pumpa, preoperativna akutna bubrežna insuficijencija (anurija ili oligurija	0	
Faktori vezani za srce			Bodovi
Nestabilna angina	Angina u miru koja zahtijeva intravenske nitrade do dolaska u intenzivnu njegu.	2	
Disfunkcija lijevog ventrikula	Srednja: ejekciona frakcija 30-50%. Teška: ejakciona frakcija <30%.	0 0	
Nedavni infarkt miokarda	Unutar 90 dana.	0	
Plućna hipertenzija	Sistolni PA pritisak >60mmHg.	0	
Faktori vezani za operaciju			Bodovi
Hitnost	Zahtijeva izvođenje operacije prije sljedećeg radnog dana.	0	
Druge procedure osim izolovanog	Velike kardio procedure osim ili u dodatku na CABG.	0	
Hirurgija torakalne aorte	Za oboljenja ascedentne, luka ili descedentne aorte.	0	
Postinfarktna ruptura septuma		0	
EURSCORE:			8
Datum 22.03.2018	Doktor	<hr/> Mr.med.sc. dr Samed Djedović 094323009	

Prilog 7.

Istraživački protokol

 Centar za srce BH Tuzla BH Heart Center Tuzla			
Istraživački protokol Profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda: randomizirani, duplo slijepi klinički pokus <small>(studiju odobrili generalni direktor Prof.dr Emir K. i direktor medicinskog odjela Prof.dr Jacob Bergsland.)</small>			
BAZALNE KARAKTERISTIKE			
Prezime i Ime:			S _{rod} Mujka Zenska
Tačan datum rođenja	dan	mjesec	godina
Datum prijema	dan	mjesec	godina
Prebivalište:			<input type="checkbox"/> FtbH <input type="checkbox"/> Distrikat <input type="checkbox"/> RS
Osoba za kontakt:			Telefon: _____ Mobilni: _____
KLINIČKA POZADINA			
Koronarna bolest	<input type="checkbox"/> stabilizirana forma CHD	<input type="checkbox"/> nestabilna forma CHD	<input type="checkbox"/> premešten iz našeg CHATLAB-a
Broj oboljelih arterija	<input type="checkbox"/> JEDNOSUD. <input type="checkbox"/> DVOSUD. <input type="checkbox"/> TROSUD.	<input type="checkbox"/> LM STENOZA	<input type="checkbox"/> LM equivalent
SYNTAX Score I-II	<input type="checkbox"/> < 18 <input type="checkbox"/> 18 - 27 <input type="checkbox"/> > 27		
Vrsta krvnog suda	<input type="checkbox"/> LAD <input type="checkbox"/> D1 <input type="checkbox"/> RCA <input type="checkbox"/> PDA <input type="checkbox"/> PLA	<input type="checkbox"/> CX <input type="checkbox"/> OM1 <input type="checkbox"/> OM2	
Dosadašnja terapija:	<input type="checkbox"/> ACE-I <input type="checkbox"/> Ca-antagonisti <input type="checkbox"/> BB <input type="checkbox"/> DIGITALIS <input type="checkbox"/> AMIODARON	<input type="checkbox"/> STATIN <input type="checkbox"/> OralAntikoag.Th.	
Kriterij uključenja	<input type="checkbox"/> CABG <small>indikovana/sign. bolest</small>	<input type="checkbox"/> Sinus Ritam <small>preoperativno v. EKG-na priemu</small>	
Kriterij isključenja	<input type="checkbox"/> PRANIJA AFib. <input type="checkbox"/> VALVULARNA BOLEST SRCA <input type="checkbox"/> UKLJUCEN U STUDIJU	<input type="checkbox"/> ALERGIJA na TH.Irelman <input type="checkbox"/> KOMBINOVANA BOLEST <input type="checkbox"/> STATUS PRACENJA	<input type="checkbox"/> lijek <input type="checkbox"/> ISKLJUCEN IZ STUDIJE
STATUS BOLJESNIKA	<input type="checkbox"/> A ₁ betablokator <input type="checkbox"/> B ₁ betablokator+amiodaron <input type="checkbox"/> C ₁ betablokator+statin TERAPIJA uvedena prije 7 dana		
SPECIFIČNI LABORATORIJSKI I DIJAGNOSTIČKI TESTOVI			
LAB _{NALAZI} na prijemu	EKG _{na prijemu}	UZ _{srca} na prijemu	EKG _{na otpustu}
Eritroci	<input type="checkbox"/> SINUSNI RITAM	<input type="checkbox"/> MITRALNA FRAKCIA %	<input type="checkbox"/> SINUSNI RITAM
Leukoцитi	<input type="checkbox"/> Irregularni RITAM-AFib.	<input type="checkbox"/> DIASTOLNA DISFUNKCIJA	<input type="checkbox"/> Irregularni RITAM-AFib.
CRP	<input type="checkbox"/> FREKVENCIA /min	<input type="checkbox"/> EPI < 50% (snizena frakcija)	<input type="checkbox"/> FREKVENCIA /min
Fibrinogen	<input type="checkbox"/> LBBB <input type="checkbox"/> RBBB	<input type="checkbox"/> ZNACI HIPERTROFIJE SRCA	<input type="checkbox"/> LBBB <input type="checkbox"/> RBBB
Kreatinin	<input type="checkbox"/> LAH <input type="checkbox"/> reducR-zub	<input type="checkbox"/> Diametar LV	<input type="checkbox"/> LAH <input type="checkbox"/> reducR-zub
GFR	<input type="checkbox"/> Q-zubac <input type="checkbox"/> rezid ST-ele	<input type="checkbox"/> Diametar DV	<input type="checkbox"/> Q-zubac <input type="checkbox"/> rezid ST-ele
Kalijum	<input type="checkbox"/> SVES <input type="checkbox"/> VES	<input type="checkbox"/> Diametar LA	<input type="checkbox"/> SVES <input type="checkbox"/> VES
Natrijum	<input type="checkbox"/> AV-Block <input type="checkbox"/> br	<input type="checkbox"/> Diametar DA	<input type="checkbox"/> AV-Block <input type="checkbox"/> br
Kalcijum		<input type="checkbox"/> Diametar IV Septuma	
Magnezijum		<input type="checkbox"/> Mitralna Regurgitacija +	
INR	TA:	<input type="checkbox"/> VALVULARNA BOLEST	
VK	Temperatura: °C	<input type="checkbox"/> Mitralna stenoza	
EURO-scor		<input type="checkbox"/> Aortna stenoza	
BNP		<input type="checkbox"/> Aortna regurgitacija	
JL-5		<input type="checkbox"/> Pulmonalna stenoza-regurgit	
		<input type="checkbox"/> VENTRIKULAR ANEURIZMA	
Created by: Dr. eNES O.			

RANJE BOLESTI-KOMORBIDITET-NAVIKE-ALERGIJSKA DIJATEZA										
	DA	NE	KOMORBIDITET	DA	NE					
PUŠENJE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HIPERTENZIJA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
I MASNOĆE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RANJI INFARKT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
ALKOHOL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RANIJA STENT PROCEDURA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
POTATOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SRČANO POPUŠTAЊE (NYHA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
ALERGIJE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ŠEĆERNA BOLEST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TABLETE	<input type="checkbox"/>	INZULIN		
OBEZITAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	BOLEST ŠTITNIJACE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HYPOTHYR	<input type="checkbox"/>	HYPERTHYR		
BMI:			HRONIČ. OBŠ. BOLEST PLUĆA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chronoblock.	<input type="checkbox"/>	kortikozideroli		
FIZIČKA AKTIVNOST			JETRENA BOLEST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
INAKTIVAN	<input type="checkbox"/>		SUBREŽNA BOLEST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kreatinin	<input type="checkbox"/> ≥ 200 μmol/L	<input type="checkbox"/> < 200 μmol/L		
Podnosi manji napor	<input type="checkbox"/>		ANEMIJA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Podnosi srednji napor	<input type="checkbox"/>		PERIFERNA ART. BOLEST-PAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TIA	<input type="checkbox"/>	ICV-isch.		
Podnosi i veći napor	<input type="checkbox"/>		CEREBROVASKULAR. BOLEST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
CABG OPERACIJA PERIOPERATIVNI I POSTOPERATIVNI PERIOD										
BIOHEMIJSKI NALAZI	OPERACIJA-CABG			Datum OP:	d... m... /2014	Vrijeme IUC:		h... min.		
Errocili	TIP OPERACIJE			<input type="checkbox"/> ON-pump	<input type="checkbox"/> OFF-pump	<input type="checkbox"/> Medi-Stentol	<input type="checkbox"/>	MECAB		
Leukocili	BROJ UGRADENIH GRAFTOVA			<input type="checkbox"/> SVG.....	<input type="checkbox"/> SVG.....	<input type="checkbox"/> SVG.....	<input type="checkbox"/>	LIMA graft		
CRP	VRSTA KARDIOPLEGIJE			<input type="checkbox"/> Hladna	<input type="checkbox"/> Topla					
Fibrinogen	TRAJANJE CROSS Aort. KLEMME			min.	1-introp.	Inotropna potpora	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
Kreatinin	AoX vrijeme ≥ 120 minuta			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	2-intropna	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
GFR	Total CFBml/min			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	3-intropna	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
Kalijum	PROLONGIR. M-VENTILACIJA			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	Upotreba IABP	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
Natrijum	<input type="checkbox"/> POSToperativno FEBRI 8 >58°			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	NEŽELJENI MACCE I SHOD	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
Kalcijum	<input type="checkbox"/> POSToperativna PNEUMONIJA			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	MI-INFARKT	CTNI:	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	
Magnezijum	<input type="checkbox"/> POSToperativna EMBOLIJA			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	HF (Heart Failure)	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
INR	<input type="checkbox"/> PostOP-PERIKARD. EFFUZIJA			<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE	REVASKULAR.	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
BNP	<input type="checkbox"/> UKUPNO DATOG FLUIDAml.			<input type="checkbox"/> CV INZULT-TIA	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
IL-6	<input type="checkbox"/> transfer na odjel d... m...			<input type="checkbox"/> EX-LETAUS	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NE		
PRIMARNI DOGADAJ - AFib.post CABG (obavezno verifikovati EKG-om Afib. i Sinusni ritam)										
EKG:	Datum:	ATRIJALNA FIBRILACIJA		DA	NE	Vrijeme pojave:	Trajanje AFib:		MAX.Frekvencija	
<input type="checkbox"/> AFib		Vrijeme do pojavice od nula-h.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Imin.		b/min.	
<input type="checkbox"/> AFib		AFib (Ukupan broj):				TRAJANJE/min	<input type="checkbox"/> AFib < 48 h.	<input type="checkbox"/> AFib > 48 h.		
<input type="checkbox"/> AFib		TIP AFib:		<input type="checkbox"/> PAROKZAM	<input type="checkbox"/> PERZISTENS		<input type="checkbox"/> PERMANENS			
<input type="checkbox"/> AFib		DAN POJAVE AFib: nakon OP		pri	drugi	treći	četvrti	peta	sedmi	osmi
<input type="checkbox"/> AFib		A SIMPTOMATSKA TIHA forma		<input type="checkbox"/> DA	SIMPTOMATSKA PREZENTACIJA ATRIJALNE FIBRILACIJE					
<input type="checkbox"/> AFib		SIMPTOMATSKA forma AFib:		<input type="checkbox"/> DA	simot.	Lupanje Srca	<input type="checkbox"/> UMOR	<input type="checkbox"/> Tiskolica u G.		
AFib. na otp	<input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> Z	Konverzija AFib.		<input type="checkbox"/> NE	<input type="checkbox"/> DA	Vrhoglavica	<input type="checkbox"/> Nesvjetlica	<input type="checkbox"/> Gušenje		
Dal. obustava	d... m... g...	<input type="checkbox"/> SPONTANO	<input type="checkbox"/> FARMAKOL	EHRA SIMPTOMATSKI BODOVNI SCOR 14						
BO-dani:	IUC	<input type="checkbox"/> sinus ritam	bit/min	<input type="checkbox"/> BEZ Simpt.	<input type="checkbox"/> RLAGI	<input type="checkbox"/> TEŠKI	<input type="checkbox"/> ONEŠPOS			
OTPUŠTEN	ŽIVI/EX-letal:	TOTAL bolnički dani:								
Molimo za čitko popunjavanje! Podaci iz ovog listka bit će preneseni u poslovnu kreiranu e-kontrolsku bazu podataka MACCE-Major Adhesive Cardiac and Cardiovascular event. Nali sat je tečno vrijeme poštova sprečaji. Vrijeme do pojave AFib: smatraće se od razloga svih do vremena na EKG-u kada je verifikovan prvi afik AFib, izlaženo u listku.										
OBRAZAC POPUNJOVANJA:										

Created by: Dr. eNES O.

Biografija autora

OSMANOVIĆ (Ismet) ENES

Doktor medicine – Internista, subspec. interventni kardiolog

Licenca ljekarske komore: F03A0435

Adresa stanovanja: ul: Patriotskog fronta 26/9, mjesto Lukavac, Bosna i Hercegovina

Kontakt telefon: GSM: 061 104-103

Ustanova zaposlenja: 1.8.2008 godine, Centar za srce BH Tuzla

Ranije zaposlenje: 21.4.1997. do 31.7.2008. godine JZU Dom zdravlja Lukavac

Bračni status i djeca: Oženjen, jedno dijete.

Jezik: Engleski B1.

Poznavanje rada na računaru: Microsoft Office Package, MedCalc for windows,

StatsDirect, Statistical Package for Social Sciences SPSS for Windows and STATA .

Osnovna škola Puračić, 1982.godine.

Srednja Medicinska škola Tuzla 1985 godine.

Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli diplomirao 27.januara 1997 godine.

Stručni ispit u zvanju doktora medicine položio 1.jula 1998.godine.

Specijalizacija iz INTERNE medicine od 12.7.2007.godine.

Subspecijalizacija iz KARDIOLOGIJE od 8.januara 2014.godine.

Postdiplomski studij: Magistrirao 28.09.2012.godine. Odbranio MAGISTARSKI RAD pod nazivom: "Kliničke i angiografske karakteristike koronarne bolesti kod mladih osoba", na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli

Doktorant na temu: Farmakološka profilaksa fibrilacije atrija nakon hirurške revaskularizacije miokarda: RCT, duplo slijepi klinički pokus (ClinicalTrials.gov Protocol Registration System Identifier: NCT01955759). Početak istraživanja 1.12.2013.godine.

Essential GCP online trening, version 13.1.2.2 položio 14. Jun. 2014. godine, (Professor Dr David Hutchinson, Academic Dean, Brookwood International Academy, UK., Certificate number: TranSA2942/EFC11570 Balkans).

Objavio više naučnih radova u međunarodnim časopisima.

Sudjelovao i sudjeluje u više međunarodnih istraživačkih studija u svojstvu koordinatora i subistraživača: (Odyssey Outcomes Study, ATPCI Study, Affiliate Study, Mariner Study, Vertis Study).

Prilog 8.

Izjava o autorstvu

Izjavljujem
da je doktorska disertacija

Naslov rada: **Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda.**

Naslov rada na engleskom jeziku: **Pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization.**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- da doktorska disertacija, u cijelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo kakve diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio inetelektualnu svojinu drugih lica

OSMANOVIĆ ENES

U Banjoj Luci, 22.mart.2019

Potpis doktoranta



Prilog 9.

Izjava

kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci
da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom:
Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda

koja je moje autorsko djelo učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronском формату
погодном за trajно архивирање.

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

- Autorstvo
- Autorstvo – nekomercijalno
- Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
- Autorstvo – bez prerade
- Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

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

U Banjoj Luci, 22.mart.2019. godine

ENES OSMANOVIĆ

Potpis doktoranta



Prilog 10.

Izjava
o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora: Enes Osmanović

Naslov rada: Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

Mentor: Dr Miodrag Ostojić, redovni profesor

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao/la za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 22.mart.2019.godine

ENES OSMANOVIĆ

Potpis doktoranta



Prilog 11.

Podaci o autoru odbranjene doktorske disertacije

Ime i prezime autora disertacije: Enes Osmanović

Datum, mjesto i država rođenja autora: 14. januar 1967. godine, Puračić, Bosna i Hercegovina

Naziv završenog fakulteta/Akademije autora i godina diplomiranja: Medicinski fakultet Tuzla, 27. januar 1997.godine.

Datum odbrane master/magistarskog rada autora: 28.09.2012.godine

Naslov master/magistarskog rada autora: Kliničke i angiografske karakteristike koronarne bolesti kod mladih osoba

Akademска titula koju je autor stekao odbranom master/magistarskog rada: Magistar medicinskih nauka.

Akademска titula koju je autor stekao odbranom doktorske disertacije:

Naziv fakulteta/Akademije na kome je doktorska disertacija odbranjena: Medicinski fakultet Banja Luka.

Naziv doktorske disertacije i datum odbrane: Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

Naučna oblast disertacije prema CERIF šifrarniku:

Imena menotra i članova komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Mentor: Dr Miodrag Ostojić, redovni profesor
2. Predsjednik komisije: Dr Duško Vulić, vanredni profesor
3. Član komisije: Dr Aleksandar Lazarević, redovni profesor
4. Član komisije: Dr Tamara Kovačević-Preradović, profesor

U Banjoj Luci, 22.mart.2019.godine

Dekan

Prilog 12.

Uvjerenje



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Број: 18/2.4/2018
Датум: 20.04.2018

На основу члана 3. Правилника о поступку провере оригиналности завршних радова студената на II и III циклусу студија Универзитета у Бањој Луци број 02 / 04 – 3. 2688 – 4 / 17 од 28. 09. 2017. године издаје се

УВЈЕРЕЊЕ

Овим се потврђује да је докторска дисертација кандидата Емеса Османовића др мед. под називом "Фармаколошка профилакси атријалне фибрилације након хируршке реваскуларизације миокарда", проверена путем званичног софтвера за откривање плаџијата дана 19. 04. 2018. године.

Библиотекар
Славиша Зимоња
Славиша Зимоња



Продекан за научноистраживачки рад
Проф. др Зоран Вујковић
Зоран Вујковић

ДОСТАВЉЕНО:

- Ментору
- А/А

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
Коњичка 14
78000 Бања Лука
Република Српска, БС

FACULTY OF MEDICINE
University of Banja Luka
Savska 14
78000 Banja Luka
The Republic of Srpska, SR

Tel/Fax: +387 03/51 23 61 00
Fax: +387 03/51 21 54 56

info@med.unibl.ac.rs
www.med.unibl.ac.rs

Prilog 13.

Originality report
Originalan izvještaj zvaničnog aplikativnog softvera

**Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije
nakon hirurške revaskularizacije miokarda**

By Enes Osmanović

WORD COUNT:

61465

TIME SUBMITTED:

PAPER ID:

19-APR-2016 02:49PM

36607147

Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda

ORIGINALITY REPORT

0 %

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 1%