



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Андрић М. Вељко

**УТИЦАЈ ПЕРИФЕРНОГ
КОНДИЦИОНИРАЊА НА РЕПЕРФУЗИОНУ
ПОВРЕДУ ПОСЛЕ ПЕРКУТАНЕ
КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА И БЕЗ ШЕЋЕРНЕ
БОЛЕСТИ ТИП 2**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2026.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Dr.Andrić M. Veljko

**THE IMPACT OF PERIPHERAL
CONDITIONING ON REPERFUSION
INJURY AFTER PERCUTANEUS
CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS
WITH AND WITHOUT DIABETES MELITUS
TYPE 2**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2026.

Аутор
Име и Презиме: Вељко Андрић
Датум и место рођења: 22.10.1984., Нови Пазар, Србија
Садашње запослење: лекар специјалиста интерне медицине Дом Здравља Рашка
Докторска дисертација
Наслов : Утицај периферног кондиционирања на реперфузиону повреду после перкутане коронарне интервенције код пацијената са и без шећерне болести тип 2
Број страница: 103
Број слика: 2, броја табела: 84, број графикана: 7
Број библиографских података: 107
Установа и место где је рад израђен: Клиника за кардиологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: Проф Горан Давидовић, редовни професор Факултета медицинских наука Крагујевацу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV – 03-353/38, 30.08.2018

Author
Name and surname: Veljko Andrić
Date and place of birth: 22.10.1984., Novi Pazar, Serbia
Current employment: Specialist of internal medicine at the Community Health Centre Novi Pazar, Serbia
Doctoral dissertation
Title: The impact of peripheral conditioning on reperfusion injury after percutaneous coronary intervention in patients with and without diabetes melitus type 2
No. Of pages: 103
No. Of images: 2 , tables: 84 , graphs: 7
No. of bibliographic data: 107
Institution and place of work: Cardiology clinic, University Clinical Center Kragujevac
Scientific area (UDK):Medical Sciences
Mentor: title, name and surname, position, name of faculty / institute and university Prof. Goran Davidović, associate professor, Faculty of Medicine Sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:IV – 03- 353/38, 30.08.2018

САЖЕТАК

У настанку инфаркта миокарда главну улогу има опструкција коронарних артерија, крвних судова који допремају крв у срце. Један од кључних терапијских приступа у лечењу акутног инфаркта миокарда јесте перкутана коронарна интервенција. Током ове процедуре долази до наглог успостављања протока кроз коронарну артерију, што доводи до реперфузионе повреде.

Антиоксиданси су молекули који штите ћелије од оштећења узрокованих слободним радикалима и реактивним кисеоничним групама.

Периферно кондиционирање је процес у коме краткотрајни, вештачки изазвани периоди исхемије на једном периферном делу васкуларног система доприносе стварању антиоксиданаса, који затим утичу на општу заштиту осталих удаљених ткива и органа, па тако и миокарда, од реперфузионе повреде.

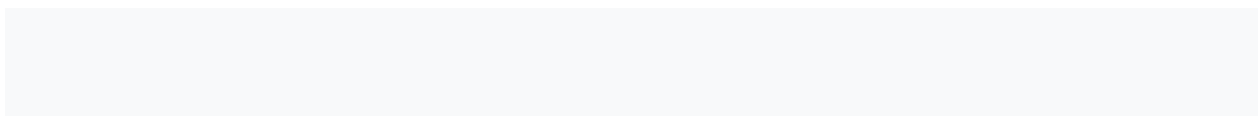
Циљ студије је био да се испита утицај периферног кондиционирања на смањење реперфузионе повреде миокарда након перкутане коронарне интервенције. У студију су били укључени болесници са инфарктом миокарда са елевацијом СТ сегмента (СТЕМИ), који су од тренутка пријема у коронарну јединицу добијали бисопролол. Формиране су четири групе пацијената: прву су чинили болесници без дијабетес мелитуса типа 2 (ДМ2), другу болесници са ДМ2, трећу болесници без ДМ2 код којих је, поред терапије бисопрололом, примењено и удаљено пре- и посткондиционирање, док су четврту групу чинили болесници са ДМ2 код којих је такође примењено удаљено пре- и посткондиционирање.

Пратили смо пацијенте кроз четири мерења и толабаторијска мерења, електрокардиографска мерења, ехокардиографска мерења и ангиографска дијагностика.

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика ($P < 0,005$) при поређењу болесника који нису дијабетичари и код којих је рађено периферно кондиционирање и болесника код којих није рађено периферно кондиционирање и који нису били дијабетичари, док код пацијената који су дијабетичари није доказано смањење реперфузионе повреде применом кондиционирања.

Примена периферног кондиционирања у пракси може имати терапијски значајно место у смањењу оштећења миокарда реперфузионом повредом.

Кључне речи: Инфаркт миокарда, перкутана коронарна интервенција, реперфузиона повреда, периферно кондиционирање, шећерна болест.



SUMMARY

In the development of myocardial infarction, the main role is played by obstruction of the coronary arteries, the blood vessels that supply the heart with blood. One of the key therapeutic approaches in the treatment of acute myocardial infarction is percutaneous coronary intervention. During this procedure, a sudden restoration of blood flow through the coronary artery occurs, which leads to reperfusion injury.

Antioxidants are molecules that protect cells from damage caused by free radicals and reactive oxygen stress.

Remote ischemic conditioning is a process in which short, artificially induced periods of ischemia in one peripheral part of the vascular system contribute to the production of antioxidants, which subsequently exert a protective effect on other distant tissues and organs, including the myocardium, against reperfusion injury.

The aim of this study was to examine the effect of remote ischemic conditioning on reducing reperfusion injury of the myocardium after percutaneous coronary intervention. The study included patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), who received bisoprolol from the moment of admission to the coronary care unit. Four groups of patients were formed: the first consisted of patients without type 2 diabetes mellitus (T2DM), the second of patients with T2DM, the third of patients without T2DM who, in addition to bisoprolol therapy, also underwent remote pre- and postconditioning, while the fourth group consisted of patients with T2DM who also underwent remote pre- and postconditioning.

It was found that there was a statistically significant difference ($P < 0.005$) when comparing non-diabetic patients who underwent peripheral conditioning and patients who did not undergo peripheral conditioning and who were not diabetic, while in diabetic patients, there was no proven reduction in reperfusion injury with the use of conditioning.

The application of peripheral conditioning in practice may have a therapeutic significance in reducing myocardial damage due to reperfusion injury.

Key words: Myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, reperfusion injury, peripheral conditioning, diabetes.

САДРЖАЈ

1.УВОД.....	1
1.1. Ембриологија, хистологија и анатомија срчаног мишића.....	2
1.1.1. Развиће срца и срчаног мишића.....	2
1.1.2. Хистологија срчаног зида.....	3
1.2. Основе стварање и утрошка енергије у срчаној ћелији.....	5
1.3. Ишемија и инфаркт миокарда.....	7
1.4. Перкутана коронарна интервенција и реперфузиона повреда.....	9
1.5. Периферно кондиционирање.....	12
1.6. Значај бета блокатора у СТЕМИ инфаркту миокарда.....	15
1.7. Шећерна болест тип 2 у СТЕМИ инфаркту миокарда.....	16
2.ЦИЉИСТРАЖИВАЊА.....	18
2.1. Циљеви студије.....	18
2.2. Хипотезе студије.....	19
3.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	20
3.1. Материјал и методе.....	20
3.2. Протокол истраживања.....	22
3.3. Параметри и варијабле који ће бити праћени у овом истраживању.....	27
3.3.1. Параметри који се прате.....	27
3.3.2. Варијабле овог истраживања.....	28

3.4. Провера нормалне расподеле.....	30
3.5. Тестови значајности.....	31
 4.РЕЗУЛТАТИ.....	 32
4.1. Опште карактеристике популације.....	32
4.2.Резултати тестова значајности.....	52
 5.ДИСКУСИЈА.....	 77
 6.ЗАКЉУЧАК.....	 87
 7.ЛИТЕРАТУРА.....	 89
 8.БИБЛИОГРАФИЈА.....	 100
 9.БИОГРАФИЈА.....	 101

1.УВОД

Пре више од сто година први пут је почело истраживање исхемије миокарда из перспективе оклузије коронарне артерије. Нешто касније уочена је корелација између оклузије коронарне артерије и интралуминарног тромба, као последице исхемије миокарда(1). Овако пролангирана исхемија која доводи до некрозе миокарда довела је до новог ентитета - инфаркт миокарда. Међутим из деценије у деценију из године у годину развој техничких и дијагностичких метода доводи до упознавања нових узрока, механизма, па самим тим и принципа лечења исхемије миокарда. Терапија и приступ лечењу акутне некрозе миокарда развијала се од оралне, субкутане и интравенозне апликације лекова преко перкутане коронарне интервенције па све до хируршког оперативног третмана опструираног крвног суда (2,3).

У току исхемије миокарда кисеоник је веома оскудан у миоцитима, а убрзан срчани рад и појачана снага срчане контракције повећава потребу за кисеоником, тако да срце захваћено исхемијом улази у један зачаран круг, где појачана активност срца у тежњи да допреми довољно кисеоника у исхемију, доводи до повећања сопственог захтева за кисеоником потребним за свој рад, при чему још више продубљује сопствену исхемију.

Веома је важно инхибирати ефекат овог „*circulus vitiosus*“-а исмањити потребу миокарда за кисеоником. **Бета блокатори** су једни од лекова који имају овакав ефекат преко својих бројних механизма, тако што смањују фреквенцу (негативно хронотопно дејство) и смањују снагу (негативно инотропно дејство) срчане контракције. Примена ових лекова има за ефекат смањење оштећења миокарда као последице исхемије, а самим тим смањење постинфарктног морталитета (4).

Перкутана коронарна интервенција код акутног инфаркта је инвазивна перкутана процедура у којој је основни принцип улазак катетеризационе жице преко периферног интраартеријског шита, затим пролазак преко периферних и магистралних артерија до коронарних артерија, а све у циљу израде снимка проходности коронарних артерија, уз помоћ убризгавања контраста преко катетера, и евентуалне уградње стента на регистрованом сужењу или опструираном протоку. При омогућавању протока уз помоћ стента и наглог прилива крви долази до накнадне реперфузионе повреде(5).

Кључну улогу у реперфузионој повреди, при отварању крвног суда, чини нагли прилив полиморфнонуклеара што има за ефекат повећање продукције слободних радикала и кисеоничних реактивних група, што превазилази капацитет антиоксидативне заштите. Када слободни радикали и реактивне кисеоничне групе превазиђу капацитет антиоксидативне заштите долази до оксидационог стреса. Овако форсирана оксидација изазива оштећење структурних и функционалних ћелијских елемената миокарда (6).

Удаљено кондиционирање је краткотрајна примена инфлације/дефлације на периферном артериском крвном суду које има за ефекат краткотрајну реверзибилну епизоду исхемије у једном делу васкуларног корита, а који има за ефекат заштиту удаљених органа од реперфузионе повреде и то тако што краткотрајном исхемијом захваћена периферна ткива појачано производе антиоксидансе који путем циркулације штите друга ткива захваћена реперфузионом повредом(7).

Дијабетес мелитус (ДМ) је хронични метаболички поремећај који карактерише перзистентна хипергликемија. Може бити последица оштећене секреције инсулина, резистенције на периферно дејство инсулина или обоје. Хронична хипергликемија у синергији са другим метаболичким аберацијама, код пацијената са дијабетес

мелитусом, може изазвати оштећење различитих органских система, што доводи до развоја инвалидизирајућих и животно угрожавајућих здравствених компликација, од којих су најистакнутије микроваскуларне (ретинопатија, нефропатија и неуропатија) и макроваскуларне компликације које два до четири пута повећавају ризик од кардиоваскуларних болести. Ова активност преиспитује патофизиологију ДМ и истиче улогу интерпрофесионалног тима у његовом лечењу (8).

Дијабетес мелитус типа 2 (ДМ2) чини око 90% свих случајева дијабетеса. Код ДМ2, одговор на инсулин је смањен, што се дефинише као инсулинска резистенција. Током овог стања, инсулин је неефикасан и у почетку се неутралише повећањем производње инсулина од стране панкреаса, ради одржавања хомеостазе глукозе, али временом се панкреас исцрпи, а самим тим и производња инсулина смањи, што доводи до ДМ2. Овај метаболички поремећај се најчешће јавља код особа старијих од 45 година. Ипак, све се више јавља код деце, адолесцената и млађих, због пораста нивоа гојазности, физичке неактивности и исхране богате енергијом (9).

1.2. Ембриологија, хистологија, анатомија и физиологија срчаног мишића

1.2.1. Развиће срца и срчаног мишића

Утрећој недељи живота у бочним деловима ембрионалног диска у спланхноплеуралном мезодерму, који се још назива и срчани регион, долази до почетка развоја срца. Први корак је формирање ендокардних туба – цеви и то по једна са сваке стране ембрионалног диска. Латералним и цефалокаудалним савијањем ембриона, ендокардне цеви се спајају у примарну срчану цев – примордијум срца (10).

Овако настала цев се до 21. дана дели на више сужења и проширења од којих ће се касније развити срчане коморе и преткоморе. На доњем, улазном крају примарне срчане цеви налази се венозни синус. Посматрајући кранијално од овог венозног синуса редом се уочавају прво проширење – примитивна преткомора, затим друго сужење булбовентрикуларни сулкус и на крају још једно проширење примитивна комора. Изнад примитивне коморе налази се поменути сулкус који полази од проширења које претставља срчани булбус. Највећи део десне коморе се формира од доњег дела овог булбуса, док се кранијални део овог булбуса назива конотрункус од кога ће се образовати дистални делови десне и леве коморе као и срчани конус и артериско стабло (11).

Зид ендокардне цеви се састоји од ендотела којег окружује спланхноплеурални мезодерм. Овај мезодерм се од 22. дана развоја диференцира у два слоја спољашњи, од кога касније настаје миокард и унутрашњи од кога касније настаје срчани желе – слој који ће касније да раздваја ендокард и миокард, а иначе га секретују ћелије миокарда у процесу диференцијације. Од ћелија спланхноплеуралног мезодерма пролиферацијом настаје популација мезотелних ћелија од којих ће касније миграцијом до површине срца настати висцерални лист перикарда.

У процесу ембриогенезе у срцу постоје три популације ћелија: миогене, васкуларне и неурогене. Миогени прогенитори формирају миокардне ћелије, васкуларни прогенитори

дају глатке мишиће, ендотелне и вазоактивне елементе, а неурогени елементи формирају спроводни систем срца.

Између 23. и 28. дана развића на срчаној цеви долази до промена при којима се успоставља просторни однос између комора и преткомора. Срчана цев се издужењем и савијањем формира у облику петље при чему се срце дислоцира према доле, вентрално и удесно. Први срчани откуцај се бележи 22. дана после чега у следећих пар дана крв почиње да циркулише.

Дуж средње линије примитивне преткоморе, тачније њен кров се спушта наниже при чему прераста у полумесечасту израштај који се пружа од задњег зида примитивне преткоморе, овако формирана структура претставља примитивни септум. Истовремено са формирањем септума у периферном делу атриовентрикуларног канала појављују се четири ткивна задебљања – ендокардни слој се истиче, и то леви, десни, горњи и доњи. У шестој недељи ендокардијално јастуче образују интермедијарну преграду.

Мишићни део интервентрикуларне преграде се формира у четвртој недељи живота и то узрастањем доњег дела булбовентрикуларног сулкуса у подручје између будуће леве и десне коморе. Између 5. и 8. недеље развија се мембрански део интервентрикуларне преграде који претставља наставак мишићног дела. Лева комора потиче од примитивне коморе и левог зида срчаног конуса, десна комора од најнижег дела срчаног булбуса и од десног дела срчаног конуса (12).

Атриовентрикуларни записци настају од 5. до 8. недеље развоја набирањем миокарда у региону будућих залистака.

Залисци аорте и плућне артерије настају набирањем зида артериског стабла.

Папиларни мишићи се развијају од 8. до 10. недеље а тендинеалне хорде од 10. до 13. недеље (12).

1.2.2. Хистологија срчаног зида

Срце се састоји из три концентрична слоја, ендокард, миокард и епикард.

Ендокард се налази са унутрашње стране срчане шупљине, облаже унутрашњост комора и преткомора, са тим што је најдебљи у левој комори, а најтањи у десној преткомори. Састоји се од ендотела који лежи на базалној мембрани, и који је физиолошки у директном контакту са крвљу из срчане шупљине која га и исхрађује. Посматрајући даље упоље разликујемо субендотелни слој на крају субендокардни слој. Ендотел се састоји од ендотелних ћелија које су повезане оклудентним спојевима као и комуникантним путевима (gap junctions) преко којих су ове ћелије и функционално повезане. Ендотелне ћелије срца за разлику од ендотелних ћелија крвних судова поседују већи број микровила, микронабора, мембранских инвагинација и мањи број плазмалемалних везикула (13).

Густо везивно ткиво се налази испод базалне мембране са великим бројем колагених и еластичних влакана, а малим бројем глатких мишићних ћелија.

Миокард представља средњи и најдебљи део срчаног зида, састоји се од три подтипа мишићних ћелија и то контрактиле срчане мишићне ћелије, срчане-спроводне мишићне ћелије и миоендокрине мишићне ћелије.

Главну масу миокарда и главни контрактилни део миокарда чине контрактилни миоцити. То су цилиндричне ћелије, попречнопругастог изгледа, у чијем центру се налази једро око којег су проређене миофибриле остављајући слободан простор у ком су смештене митохондрије, Голџијев апарат, лизозоми, гликогенске кесе и липофусцин. Ове ћелије се даље гранају при чему гране једне ћелије улазе између грана друге ћелије стварајући тако јединствен контрактилни комплекс. У миоцитима се налазе актинска и миозинска влакна која се међусобно паралелно сложена и која су међусобно повезана попречним мостовима. Актин се састоји из актина, тропомиозина и тропонина, а миозин из двеста и више миозинских молекула. **Тропонин** се састоји из три јединице тропонин И, тропонин Т и тропонин Ц. При некрози миокарда, у току инфаркта миокарда, тропонин се ослобађа у слободну циркулацију, тако да његово мерење у серуму представља један од најважнијих маркера мионекрозе.

Миоцити су међусобно повезани спојним комплексом који се назива *discus intercalatus* у чији састав улазе дезмозоми затим *fascia adherens*, која има улогу спајања мишићних ћелија и функционални комуникантни спој *gap junction*. Мишићна влакна су завршно спојена за фиброзни скелет.

Миоцити спроводног система изграђују SA – синоатријални, AV – атриовентрикуларни чвор и Хисов сноп са његовим гранама. Миоцити који улазе у састав чворова су мањег дијаметра од контрактилних миоцита и вретенастог су облика. Скуп овако конструисаних ћелија је одвојен везивним ткивом од околних ћелија и инервисане су симпатичким и парасимпатичким влакнима. Интраћелијски састав је другачији него код контрактилних миоцита по томе што ћелије спроводног система имају мањи број периферно распоређених миофибрила и поседују нешто другачији саркоплазматски ретикулум који се разликује од саркоплазматског ретикулума контрактилних миоцита по томе што нема Т тубуле. Терминални делови снопа се завршавају Пуркињеовим ћелијама. То су ћелије знатно крупније од контрактилних миоцита које поседују велику количину гликогена и периферно распоређених миофибрила. Проксимални део Пуркињеових ћелија пролази кроз субендокардни део епикарда, у медијалном сегменту интрамиокардно, а у терминалном делу ове ћелије постају мањих димензија и завршавају се миофибрилама (14).

Дебљина срчаног мишића је неједнака при чему је мање дебљине у преткоморама а веће у коморама.

Преткоморски део миокарда се састоји из површног и дубоког слоја при чему се мишићни снопови дубоког слоја простиру према свакој преткомори засебно у виду прстенастих кружних формација које се припајају за фиброзни прстен атриовентрикуларног ушћа, док површински слој обухвата обе преткоморе заједно. Већи део ових површних влакана гради попречни сноп обе преткоморе, а позиционо се налази изнад коронарног жлеба, док мањи део прелази са предње стране и лепезасто се разилази идући углавном на горе и позади. Мали део ових влакана улази у састав интервентрикуларне преграде образујући њен периферни мишићни део.

Коморски део миокарда је такође грађен из два слоја, дубоког и површинског.

Мембрана која обавија цело срце се назива **перикард** и састоји се из висцералног листа - епикарда који налаже на срце и који се састоји од мезотелних ћелија, затим субепикардног слоја који се састоји од везивног ткива, кроз овај слој пролазе коронарне артерије одакле дају гране за миокард и срчане чворове, и на крају паријетални лист који се на врху срца спаја са висцералним листом- епикардом. Између епикарда и паријеталног

листа перикарда налази се перикардна шупљина. Ова шупљина је испуњена малом количином течности коју секретују мезотелне ћелије а које се налазе са унутрашње стране паријеталног листа.

Срчани залисци представљају наборе епикарда тако да су залисци са свих страна обложени ендотелом и субендотелом у чијој се средини налазе фиброзни љускасти продужетци који полазе од валвуларног фиброзног анулуса који описује ивице ушћа. Овај анулус се састоји више од колагених а мање од еластичних влакана, и заједно са фиброзним срчаним троугловима, мембранским септумом и тендинеалним хордама чини срчани скелет (14).

1.2.Основе стварање и утрошак енергије у срчаној ћелији

За нормално функционисање срчане ћелије потребно је да се унутар ћелије створи довољна количина енергије. Основне супстанце из којих ћелија добија енергију су угљени хидрати, масти и протеини. После апсорпције и варења наведених супстанци у дигестивном тракту угљени хидрати се разлажу до глукозе, масти до масних киселина, протеини до аминокиселина и као такве се путем крви и коронарних артерија преносе до срчаних ћелија преко чије мембране бивају транспортоване у ћелиску унутрашњост. У цитоплазми ћелије угљени хидрати се разлажу до пирогрођане киселине(пируват) у процесу гликолизе и овим путем се ствара мањи део енергетски богатог једињења аденозин три фосфата (АТФ).

Гликолиза се врши у две фазе. **У првој, припремној фази** долази до двоструке фосфорилације глукозе АТФ-ом и цепања насталог интермедијера на два триоза фосфата. **У другој фази** триоза фосфат оксидује уз помоћ никотинамид аденин дикуклеотид НАД⁺ и фосфорилује неорганским фосфатом. Овако настала високоенергетска фосфатна веза се преноси на аденозин ди фосфат (АДФ) при чему настаје аденозин три фосфат (АТФ). Преостали фосфат се преуређује и гради другу фосфатну везу високог енергетског садржаја који се преноси на АДФ. Укупан биланс су по два АТФ-а, НАДХ и два пирувата по једном молекулу глукозе.Овако настала пирогрођана киселина заједно са масним киселинама из масти, и аминокиселинама из протеина се финално у матриксу митохондрија претвара у ацетил-коензим А.У исхемиским условима са којом се суперпонира хипоксија која индукује анаеробне услове, гликолиза функционише тако што се пирогрођана киселина редукује у лактат који се накупља у цитоплазми.

Кребсов циклус или циклус лимунске киселине је процес у коме се даље ацетил коензим А разлаже до угљен диоксида и воду. Циклус почиње тако што ацетил коензим А улази у реакцију са оксалсирћетном киселином, која и излази из овог процеса тако да се процес може непрекидно понављати. Угљен диоксид касније дифузијом излази из митохондрија и ћелије, а водоников атом прелази у водоников јон који пролази кроз мембрански протеин АТФ синтетазу која користи енергију проласка јона водоника за стварање АТФ из АДФ и фосфатне групе у процесу оксидативне фосфорилације. Истовремено се јон водоника спаја са кисеоником градећи воду.

Оксидативна фосфорилација је процес за чије функционисање је потребно присуство донора електрона (NADH или FAD (2H)), акцептора електрона (O₂), интактна унутрашња митохондриска мембрана непропусна за протеине и остале компонентне респираторног

ланца. У зиду митохондрија налазе се комплекси који врше испумпавање протона кроз мембрану. Проласком електрона кроз ове комплексе ослобађа се енергија која се утроши за пренос протона насупрот концентрационом градијенту. Овакав пренос протона ствара електрохемиски градијент и то мембрански потенцијал (разлика у наелектрисању између спољашње и унутрашње средине митохондрија) и протонски градијент (разлика протона, а самим тим и киселости у међумембранском делу и унутрашњем матриксу митохондрија).

Захваљујући овом електрохемијском градијенту долази до пролаза протона у матрикс у АТФ-синтазу, па се трако добијена енергија користи за стварање АТФ-а из АДФ-а и фосфатне групе.

После свих циклуса разлагања једног молекула глукозе до угљен диоксида и воде добије се 32 молекула АТП-а по једном молекулу глукозе.

Овако настао АТФ се даље транспортује до свих делова срчане ћелије где је енергија потребна.

АТФ се састоји из фосфатних група које су повезане фосфоанхидридним везама. Оваква формација је нестабилна због високог нивоа енергије и због негативно наелектрисаних фосфатних група које се међусобно одбијају тако да у присуству воде лако долази до раскидања фосфоанхидридне везе, ослобађања енергије и настанка енергетски ниже и стабилније формације АДФ и фосфат. У ћелијским условима енергија која се ослободи из хидролизе АТФ-а је у виду топлотне енергије и фосфатне групе и уз помоћ ензима се преноси унутар ћелије учествујући у транспорту кроз ћелијску мембрану, синтезу хемиских супстанци и контракцији и физичком раду срчане ћелије.

АТФ је главни извор енергије за транспорт натријума из ћелије и калијума у ћелију преко пумпе за натријум и калијум и то насупрот њихове тенденције кретања према концентрационом градијенту(17,18,19).

Контракцију срчане ћелије а самим тим и срчаног мишића омогућава присуство енергије која настаје у процесу цепања АТФ у АДФ и фосфатну групу. У хистологији срчаног мишића од раније је описано да се у срчаној ћелији налазе актинска и миозинска влакна са својим структурним елементима.

Пре почетка контракције, главе попречних мостова везују претходно створен АТФ. АТФ-азна активност миозинске главе одмах цепа АТФ на АДФ и фосфатну групу причему се миозинске главе перпендикуларно протежу према актинским филаментима и као затезна опруга напињу, акумулирајући енергију која је настала цепањем АТФ. Миозинска глава поседује и једно везно место за јон магнезијума који стабилизује нестабилни АДП и фосфатни јон док се не одвоје на крају процеса.

Када акциони потенцијал преко спроводног система стигне до срчаних мишићних ћелија, долази до деполаризације мембране миоцита и изласка калцијума из саркоплазматичног ретикулума. После тога актински тропонин-тропомиозински комплекс веже јоне калцијума при чему се ослобађају места на актинском филаменту за која се вежунапете миозинске главе. Глава миозинског филамента затим врши завеслај ослањајући се на актински филамент при чему актински и миозински филаменти дубоко урањају један у другу и мишићна ћелија врши скраћивање односно контракцију. После извршене контракције долази до ослобађања АТФ и фосфатне групе са миозинске главе, а на исто место се веже нови молекул АТФ спреман за нови сигнал односно акциони потенцијал на мембрани миоцита, нови излазак јона калцијума из саркоплазматичног ретикулума и нови процес контракције (17,18,19).

1.4.Исхемија и инфаркт миокарда

Исхемија миокарда претставља стање недовољног протока крви кроз срчани мишић при чему поред недовољног допремања кисеника до ткива долази и до непотпуне екскреције, односно непотпуног одпремања метаболита из ткива који настају у интермедијарном унутарћелиском метаболизму(20).

Исхемија миокарда се дели на тоталну и захтевну. **Тотална исхемија миокарда** је када је коронарна артерија опструирана при чему је прекинут доток крви до миокарда. **Захтевна исхемија миокарда** је када је повећан захтев миокарда за кисеоником, а коронарне артерије немају капацитет да допреме већу потражњу кисеоника од стране срчаног мишића.

На исхемију се увек суперпонира и хипоксија која представља недовољно снабдевање ткива кисеоником, у односу на исхемију код хипоксије је уредно одвођење метаболита из ћелије и може да настане због смањеног садржаја кисеоника у артериској крви услед неког другог хематолошког или некоронарног обољења.

Хипоксија миокарда је хипоенергоза где се због смањене количине кисеоника у ћелији аеробни метаболизам замењује анаеробним који доводи до нагомилавања лактата и снижавања вредности РН. Недовољна количина АТФ доводи до смањења активности пумпи које зависе од АТФ-а, а то су за натријум калијум АТП-аза, Ca^{2+} -АТП-аза и Na^{+} H^{+} измењивач. што доводи до повећања концентрације натријума у ћелији и преласка аеробног у анаеробни метаболизам. Овај процес због повећане концентрације натријума у ћелији доводи до осмотског нагомилавања течности у ћелији, бубрења ћелије, а самим тим и оштећења ћелиске мембране и мембране ћелиских органела. Такође због анаеробног метаболизма долази до накупљања лактата у ћелији и снижења интрацелуларног РН. Измењивач на натријум и калцијум, због повећане концентрације натријума у ћелији, уноси јоне калцијума у ћелију, а избацује два јона натријума из ћелије при чему сада долази до пораста концентрације интраћелијског калцијума. Овај калцијум, заједно са сниженом вредношћу РН, затвара митохондријалне пермеабилне транзиторне поре (МПТП). МПТП су неселективне митохондријалне поре које сеналазе у спољашњој мембрани митохондрија. Физиолошко функционисање ових канала омогућава пролазак јона и почетак оксидативне фосфорилације, а самим тим и стварање енергије АТФ, тако да је у хипоксичним условима синтеза АТФ значајно редукована. Осим тога пропустљивост МПТП је у директној вези са апоптозом – програминаром ћелиском смрћу.

Сви ови процеси се догађају један за другим и то у зависности од степена исхемије миокарда и времена које је прошло од почетка исхемије (21).

Најчешће у првих тридесет минута након почетка исхемије долази до реверзibilног оштећења при чему у овом периоду нема макроскопских промена, микроскопски долази до едема митохондрија, губитка гликогена и релаксације миофибрила. До овога долази због тога што аеробни механизам настанка АТФ прелази на анаеробни који не може да створи довољну количину АТФ. Смањење стварања енергије снижава рад пумпе за натријум и калијум услед чега долази до накупљања натријума унутар ћелије. Натријум је у облику једновалентног катјона и као такав је осмотски активан тако да вишак интрацелуларног натријума доводи до интрацелуларног едема и ћелиског бубрења. У првих тридесет минута од почетка исхемије ћелија може да

опорави, у случају поновног успостављања коронарне циркулације, и у овом периоду је у ћелији присутно реверзибилно оштећење. Ако се настави период исхемије долази до иреверзибилних инфаркционих промена, а то је настављање бубрења ендоплазматског ретикулума, раслојавање полирибозома на мембрани ендоплазматског ретикулума и одлубливање од мембране при чему постају монозоми. Мембране лизозома пуцају при чему ензими лизозома излазе у цитоплазму и дигестирају ћелију. То су киселе протеазе, триптазе, химазе, катепсин Г, карбоксирибонуклеазе (22).

Пошто митохондрије претстављају најважнији извор АТФ а самим тим и енергије за обнављање и функционисање ћелије, иреверзибилна фаза оштећења ћелије почиње у оном периоду када ћелија и поред успостављања крвотока не може да поврати функцију митохондрија које су оштећене претходном исхемијом. **И од ове фазе можемо рећи да срчани мишић улази у инфаркт миокарда.**

У периоду између тридесет минута и четири сата долази до иреверзибилних промена. На овом стадијуму још се не виде макроскопске промене, док се микроскопски уочавају таласаста влакна миокарда на граници. Ова влакна на ивици миокарда претстављају влакна миокарда која су мртва услед чега су изгубила тонус. У митохондријама се уочавају аморфна згуснућа (23).

Од четвртог до дванаестог сата почиње коагулациона некроза где се макроскопски уочава местимично тамно прошарано поље које је тако пребојено због застоја, „заробљавања“, крви дистално од места опструкције. Коагулациону некрозу карактерише губитак једра, хиперееозинофилија цитоплазме, аморфна стакласта прозирна цитоплазма где је грађа односно архитектоника ткива очувана. Ензимске беланчевине колагеназе, протеазе не могу да разграде читаву ћелију тако да се у наредних неколико дана микроскопски може и даље проценити о ком ткиву се ради, зато што је основна архитектоника очувана. Некротичне ћелије се фагоцитују од стране леукоцита. Када ензими од неутрофилних гранулоцита почну да варе цитоплазматске органеле, и због нарушености интегритета ћелијске мембране, ћелијска цитоплазма постаје вакуолизована. Тако се мртва ћелија замењује мртвим фосфолипидним масама које се називају мијелинске фигуре, а потичу од мембране ћелија и органела. Оваква формација има временом тенденцију да калцификује.

Од дванаест сати па све до двадесет четири сата ово поље постаје читаво тамно прошарано, коагулациона некроза се наставља, долази до повећања хроматина у једру односно до пикнозе једра хиперееозинофилије која доводи до аморфне прозирне стакласте цитоплазме, а на периферији миокарда су и даље присутна тамна таласаста влакна. После ових промена почиње да се развија запаљење које претставља главну одлику коагулационе некрозе где долази до инфилтрације неутрофилним гранулоцитима.

Од првог до трећег дана макроскопски тамно прошарано поље постаје жуто пребојено, коагулациона некроза се наставља. Између првог и другог дана долази до губитка једра и тај период претставља дефинитивни знак некрозе ћелије код које се губи попречно пругаста контура уз повећање интерстицијалног инфилтрата неутрофилним гранулоцитима.

Између трећег и седмог дана како запаљење напредује, јавља се хиперемичан црвен руб око инфаркта док инфарктно поље добија жуто мрку пребојеност уз инфилтрацију макрофага који доводе до разлагања мртвих миофибрила. Макрофази фагоцитују и мртве неутрофиле који умиру уз рану фагоцитозу мртвих мишићних ћелија.

У периоду између седмог и десетог дана жуто мрка боја прелази у жуто смеђу уз депримирање црвено смеђег рубца. Овај период претставља почетак стварања гранулационог ткива које претставља младо везивно ткиво које садржи фибробласте и младе капиларе. Њихов развој почиње из околног здравог ткива у почетку процеса неоангиогенезе, што значи да се залечење инфаркта креће са периферије према центру (24).

Од десетог до четрнаестог дана црвено сиве ивице миокарда су депримиране и хиперемичне тако да гранулационо ткиво ураста са страна, које у себи има мноштво младих капилара. Временом гранулационо ткиво сазрева.

Између друге и осме недеље сиво бели ожиљак почиње да се пружа од периферије према центру инфаркта, фибробласти прелазе у фиброците уз смањење броја ћелија а уз повећање количине колагених влакана. Након два месеца ожиљавање је комплетно и на инфарктном терену створен је чврст ожиљак колагеног ткива.

Инфаркт миокарда (ИМ) је акутно оштећење миокарда са клиничким доказима о акутној исхемији срчаног мишића и са регистрованим порастом и/или падом вредности тропонина у крви са најмање једном вредношћу изнад 99 перцентила, и са најмање једним од следећих критеријума: симптоми миокардне исхемије, новонастале исхемиске ЕКГ промене, новонастали патолошки Q зубац, доказ преко имџинг метода о новонасталом поремећају регионалне кинетике или вијабилности зида миокарда, а који су у вези са исхемиском болешћу, ангиографски или аутопсички доказ интракоронарног тромба.

Ако исхемија у току инфаркта захвати целу дебљину срчаног зида тада се најчешће електрокардиографски детектује елевација СТ сегмента и то се назива трансмурални **инфаркт са СТЕМИ (СТЕМИ)** клиничком манифестацијом, а ако не захвати целу дебљину зида онда се такав инфаркт клинички манифестије као **нонСТЕМИ (НСТЕМИ)** (25).

1.5. Перкутана коронарна интервенција и реперфузиона повреда

Коронарографија, као перкутана коронарна интервенција (ПЦИ), је дијагностичка метода која се заснива на директном убризгавању радиографског контраста у коронарне артерије уз снимање радиографски активног фрагмента, а све у циљу детекције могућих абнормалности коронарне артериске циркулације, коронарних артериовенских фистула као и процена проходности коронарних крвних судова и коронарних Bypass graftova.

Овом методом је могуће проценити тежину, позицију, локацију и морфологију коронарних опструктивних лезија. На основу добијених информација доноси се одлука о даљем лечењу. Тераписки приступ може бити медикаментозан, хируршки, интервенција катетеризационим балон, дилатацијом или катетеризационим стентирањем. Кардиохируршко лечење се индикује ако се идентификују куплит лезије на левој коронарној артерији затим високе, проксималне лезије леве десцендентне артерије или дифузна атеросклеротска болест срца. Ако се утврди мањи број стенозних лезија на крвним судовима одговарајућег калибра и ако су морфолошки услови испуњени приступа се процесу имплантације стента (26).

Катетеризационо стентирање се врши тако што се катетером уђе преко катетеризационог шита на феморалној или кубиталној артерији, затим се катетеризационом жицом, водилом, дође до коронарне артерије где се позиционира проксимално од сегмента који желимо да снимимо. Преко катетера се убризга радиоактивни контраст, а потом обави снимање - коронарографија. По идентификацији евентуалног сужења доноси се одлука о даљем лечењу. Ако је могуће опструктивну лезију санирати стентирањем. Цео процес се најчешће врши у току саме коронарографије

Имплантација стента се врши тако што се преко жице водиле која се пласира кроз стенозирану коронарну артерију навуче катетер са скупљеним стентом који се постави тачно на место стенозе затим се стент рашири при чему се смањује стеноза. После постављања стента у зависности од налаза може се локално на лезију апликовати медикамент. По завршеној процедури стент остаје имплантиран на месту стенозе док се катетеризационом жицом и катетером излази ван кроз артериски штит. При имплантацији стента долази до наглог отварања крвног суда и великог дотока крви у односу на претходно стенозом условљено стање.

Повреда срчаног мишића која настаје накнадно после постизања реперфузије исхемијом захваћеног миокарда назива се **реперфузиона повреда**.

Услед поново успостављеног крвотока долази до активирања АТФ-аза зависних пумпи и екскреције H^+ јона у замену за јон натријума и алкализације унутрашњости ћелије тако да се и РН враћа на физиолошку вредност, екскреција натријума у замену за јон калцијума и накупљања калцијума, а затим и екскреција Ca^{+} услед повећања концентрације АТФ(27).

Висок ниво калцијума утиче на продукцију реактивних група кисеоника у митохондријама, и то преко цитохрома Ц и уписа електрона. Калцијум делује и на азотни оксид (NO), који преко инхибиције комплекса I и комплекса IV утиче на стварање кисеоничних реактивних група (Слика 1.).

Настанак реактивних кисеоничних група у нашем организму је случајна, свакодневна појава у току ензимских и неензимских реакција. За њихову инактивацију одговоран је антиоксидативни систем.

Антиоксидативну заштиту чине ензимска (супер-оксид дизмутаза (SOD), каталаза, глутатион пероксидаза и др.) и неензимска компонента (витамин Е, аскоробинска киселина, глутатион и др.) и они имају улогу да преведу слободне радикале и реактивне кисеоничне групе из токсичног у нетоксичан облик.

Постоје стања у организму у којима реактивне кисеоничне групе и слободни радикали превазилазе капацитет антиоксидативне заштите. Таква стања могу бити физиолошка као што је процес старења али могу бити и патолошка као што је реперфузиона повреда.

Услед наглог прилива полиморфонуклеара који продукују кисеоничне реактивне групе тако што трансформишу кисеонични анион у OH^- и H_2O_2 а самим тим и услед наглог повећања концентрације ових група које превазилазе концепт антиоксидативне заштите, односно када се поремети равнотежа између стварања и неутралисања слободних радикала и радикалских кисеоничних група, долази до настанка оксидативног стреса и то најчешће у првих неколико минута од успостављања протока (6,7).

Оксидативни стрес уз повећање продукције слободних радикала има кључну улогу у оштећењу ткива код реперфузионе повреде (Слика 1.)

Слободнии радикали и кисеоничне радикалске реактивне групе оштећују ћелију на четири нивоа.

Први ниво се односи на липидну пероксидацију где незасићене масне киселине које улазе у састав мембране ћелије као веома реактивни молекули реагују са слободним радикалима што има за ефекат оштећење ћелијских и интраћелијских мембрана.

Други ниво представља оштећење путем осмотског деловања слободних радикала.

Трећи ниво се односи на оштећење ДНК молекула тако што слободни радикали реагују са тимином.

Четврти ниво се заснива на способности слободних радикала да повежу аминокиселине у протеинима и то преко хистидина, цистина и тимина. Слободни радикали активирају протеолитичке ензиме у ћелији попут матриксних металопротеиназа



Слика 1. Приказ оксидативног стреса у току реперфузионе повреде

1.6. Периферно кондиционирање

Исхемијско кондиционирање је ендогени заштитни механизам који штити различите органе и ткива применом сублеталних стимулуса. Пријављено је неколико различитих парадигми условљавања на основу врсте стимулуса кондиционирања, укључујући исхемију/хипоксију и имунолошке или фармаколошке агенсе. У зависности од времена примене у односу на појаву пуних исхемијских инсульта, парадигма кондиционирања се сматра пре (пре), током (током) или пост (после) исхемијског кондиционирања. Сублетални штетни стимулуси могу се применити директно на циљане органе да би се индуковала толеранција, или, алтернативно, могу се применити даље од циљних органа. Ово се назива даљинско условљавање и индукује толеранцију између органа.

Даљинско **исхемијско кондиционирање удова (ИКУ)** против инфаркта миокарда показало је, према неким студијама заштитни ефекат код зечева и свиња (28). Штавише, преклиничке студије и клиничка испитивања указала су на индукцију толеранције у свим органима, укључујући срце, мозак, мрежњачу и бубреге (29,30).

Међу парадигмама кондиционирања, ИКУ је добио много више пажње због своје неинвазивне природе и изводљивости у клиничкој примени. Клиничка испитивања ИКУ су утврдила да је ИКУ безбедан код пацијената са тешком стенозом каротидне артерије, субарахноидалним крварењем и исхемијским можданим ударом. ИКУ је такође показао повољне ефекте у смањењу инфаркта након срчане исхемије и елективне операције коронарног бајпаса. Већина раних преклиничких студија ИКУ је урађена у окружењу пре ИКУ, што значи да је ИКУ изведен пре болести као превентивна примена. Међутим, због клиничке применљивости, фокус је померен на пост-ИКУ, метод примене ИКУ након појаве болести (31).

Према неким студијама од 1,4 милиона пацијената широм света бива хоспитализовано сваке године са акутним коронарним синдромом; једна трећина ових пацијената ће имати инфаркт миокарда са елевацијом СТ сегмента (СТЕМИ) (32). Брзо обнављање протока крви је кључно за спасавање исхемијског миокарда. Показано је да стратегије реперфузије, као што су примарна перкутана коронарна интервенција (PCI) и тромболиза, смањују морталитет и величину инфаркта и побољшавају функцију леве коморе; међутим, сама реперфузија може довести до нежељених догађаја (33). Нагла реперфузиона терапија може довести до реверзibilног оштећења контрактилности миокарда (миокардно омамљивање), вентрикуларних аритмија и микроваскуларне дисфункције. Образац повреде која се наноси миокарду назван је реперфузиона повреда, а акумулирани штетни ефекти доводе до некрозе миоцита и оштећеног зарастања инфаркта и доприносе постинфарктној срчаној инсуфицијенцији и другим лошим исходима. Сходно томе, превенција реперфузионе повреде и минимизирање постинфарктне срчане инсуфицијенције сматрају се кључним циљевима за побољшање исхода код пацијената са STEMI (32).

Удаљено периферно кондиционирање је процес када периоди вештачки изазване краткотрајне исхемије на једном периферном делу васкуларног система допринесу генералној заштити удаљених ткива и органа од реперфузионе повреде (8-10).

Кондиционирање може бити исхемијско, фармаколошко и кондиционирање физичком активношћу.

Исхемијско кондиционирање подразумева излагање ткива исхемији преко пролазног прекида дотока крви до ткива. У зависности од ткива које се кондиционира разликујемо удаљено-периферно кондиционирање када се периоди исхемије врше на удаљеном (несрчаном) ткиву, и кондиционирање циљног органа.

У односу на период исхемије кондиционирање може бити пре, у току или после исхемијског процеса, а региструје се као прекондиционирање, перикондиционирање и посткондиционирање(28).

У зависности од тренутка апликације кондиционирања, диференцирамо следеће типове кондиционирања:

1. **Одложено или рано прекондиционирање**, ако се изводи 24-72 сата пре акутне исхемије.
2. **Класично кондиционирање**, ако се изводи у току 3 сата пре акутне исхемије.
3. **Перикондиционирање**, ако се изводи у току акутне исхемије.
4. **Класично посткондиционирање**, ако се изводи до 1 минута после акутне исхемије.
5. **Одложено посткондиционирање**, ако се изводи 15 до 30 минута после акутне исхемије.

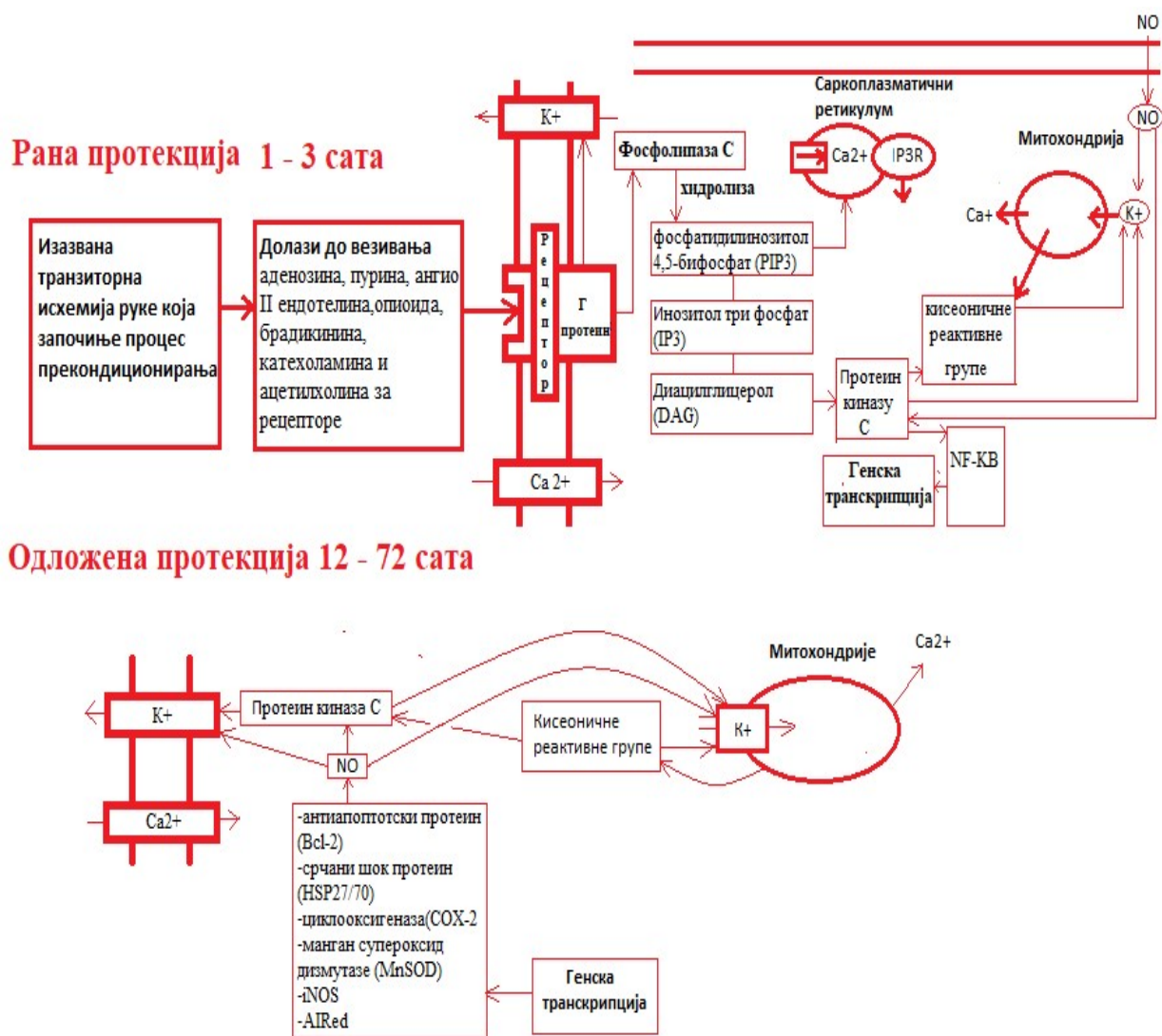
Свој ефекат прекондиционирање изражава у две форме, акутни ефекат у прва три сата и одложени ефекат између једног и три дана после кондиционирања.

Акутно кондиционирање представља примарни прозор протекције, делује преко сигналних модела и секундарних гласника и формира јачи ниво заштите од секундарног кондиционирања које представља секундарни прозор протекције, и делује формирајући експресију заштитних протеина као одговор на акутни сигнал (28).

Вештачки краткотрајно изазвана исхемија доводи до низа интраћелијских промена које за крајњи ефекат имају кардиопротекцију у периоду реперфузионе повреде.

У току акутне – ране протекције период исхемије доводи до почетка низа процеса везивања аденозина, пурина, ангио II ендотелина, опиоида, брадикинина, катехоламина, ацетилхолина за рецепторе који затим преко Г протеина дејством фосфолипазе C (PLC) омогућавају хидролизу фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PIP₃) у инозитол три фосфат (IP₃) и диацилглицерол (DAG). Г протеин поред овога стимулише и излазак калијума из ћелије. Ове супстанце представљају секундарне гласнике за интраћелијски пренос сигнала. Даљи ток реакције иде тако што се IP₃ везује за IP₃R на мембрани ендоплазматичног ретикулума, што доводи до отварања калцијумских канала и ослабањања јона калцијума из саркоплазматичног ретикулума у цитоплазму и саркоплазму. Ово повишење концентрације калцијума активира рианодинским рецептором-контролисани канал на саркоплазматском ретикулуму, што доводи до додатног повишења концентрације калцијума у ћелиској цитоплазми, исто тако долази до изласка калцијума из митохондрија што превенира ћелиску апоптозу узроковану високим концентрацијама калцијума у митохондријама. DAG даље стимулише протеин киназу C (PKC) која стимулише излазак калијума из ћелије и улазак калијума у митохондрије и активацију митохондријалних транзиторних пора. Поред DAG-а на PKC делује још и азотни оксид (NO) и кисеоничне реактивне групе (ROS) што све заједно делује на nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of

activated B cells (NF-KB), а он стимулише транскрипцију гена антиоксидативног система (Слика 2).



Слика 2. Приказ протекције миоцита применом периферног кондиционирања(29).

У току одложене протекције протеин киназа C (PKC) активира NO, а њега активирају транскриптовани генски протеини и то: антиапоптотски протеин (Bcl-2), срчани шок протеин (HSP27/70), циклооксигеназа(COX-2), манган супероксид дизмутаза (MnSOD), iNOS, AIREd. Сви они имају за ефекат активацију протеин киназе Ц која затим делује на активацију митохондријалних транзиторних пора, отварање митохондриских К зависних канала који уводе калијум и алкализују (екскретиују H^+) ћелију. Отварање

митохондријалних канала доводи до стварања АТФ што све заједно има кардиопротективан ефекат за миоцит.

Услед повећања транскрипције гена антиоксидативне заштите после кондиционирања, антиоксидативни систем је оснажен и спреман за агресивнију одбрану од налета кисеоничних реактивних група код реперфузионе повреде, тако да ће и оштећење миокарда изазвано овим реактивним групама и слободним радикалима бити мање (30,31).

1.6. Значај улоге бета блокаторау СТЕМИ инфаркту миокарда

Бета блокатори су лекови који блокирају дејство адреналина и норадреналина, познате као хормоне стреса. Своје дејство остварују блокадом адренергичких бета 1, бета 2 и бета 3 рецептора, а самим тим утичу и на све ефекте који произилазе блокадом ових рецептора.

Бета 1 рецептори се налазе у срцу. Својом активношћу повећавају снагу срчане контракције и фреквенцу срца.

Бета 2 рецептори се налазе у респираторном тракту, утерусном и васкуларном глатком мишићу, скелетном мишићу и јетри. Својом активношћу доводе до релаксације глатких мишића респираторних путева, утеруса и крвних судова, стимулишу преузимање калијума у скелетним мишићима и активацију гликонеогенезе у јетри.

Бета 3 рецептори се налазе у масном ткиву, а својом активношћу покрећу поцес липолизе.

Стимулација ових рецептора проузрокује активацију аденилатне циклaze и појачану синтезу секундарног гласника цикличног аденозин монофосфата (цАМФ). Активација циклaze се врши уз посредовање мембранског протеина Г.

Бета рецептори су веома значајни у функционисању кардиоваскуларног система, тако да су и бета блокатори веома важни у лечењу болести овог система и то блокадом бета 1 и бета 2 рецептора (32).

Бета блокатори у свом хемиском саставу садрже ароматичан прстен и бочни изопропилни ланац. Овај ланац служи за препознавање бета рецептора и управо он даје антагонистичко дејство бета блокатора.

У зависности од рецептора на које делују ови лекови могу бити кардиоселективни (Бисопролол, Атенолол, Метопролол) који преферирају блокаду бета 1 рецептора и кардионеселективни (Пропранолол, Соталол, Тимолол) који блокирају и бета 1 и бета 2 рецепторе. Лево ротацијски изомери наведених лекова имају дејство блокаде бета рецептора, док десно ротацијски изомери немају. Примена већих доза кардиоселективних бета блокатора долази до пораста њиховог афинитета према бета 2 рецепторима. Овакав ефекат нема **бисопролол** који смо користили у нашем раду.

Дејство кардиоселективних бета антагониста на кардиоваскуларни систем се заснива на томе да смањују срчану фреквенцу, смањују снагу срчане контракције, смањују спровођење надражаја у преткоморама и AV чвору.

Овакво дејство има за последицу смањену потребу миокарда за кисеоником а самим тим и боље очување срчаних ћелија у току процеса већ присутне опструктивне исхемије и СТЕМИ.Осим тога кардионеселективни бета блокатори врше периферну вазодилатацију крвних судова, бронхоконстрикцију, блокаду липолизе и гликогенолизе, снижавање ЛДЛ холестерола као и успоравање ослобађања инсулина из панкреаса што све заједно представља регулацију фактора ризика у исхемијској болести срца (33).

β -адренергички рецептор (β -АР) је члан породице рецептора спрегнутих са Г протеином (GPCR) који игра суштинску улогу у симпатичком нервном систему (СНС). Прекомерна стимулација β -АР доприноси срчаним абнормалностима, што резултира развојем срчане инсуфицијенције (СФ), која остаје главни глобални здравствени проблем. β -АР су класификовани у четири подтипа, укључујући β 1-АР, β 2-АР, β 3-АР и претпостављени β 4-АР. Иако се сви подтипови могу спрегнути са Gас протеином и потом стимулирати аденилил циклазу (АЦ) да би генерисали секундарни гласник 3',5'-циклични аденозин монофосфат (цАМП), постоје значајне разлике у њиховој способности да активирају низводне ефекторе и њихове регулаторе (32,33).

У срцу, β 1-АР је доминантни подтип, који чини 75–80% укупне густине β -АР (налази се преткоморама, коморама и СА чвору), док β 2-АР чини 20–25%, а преосталих приближно 2–3% чине β 3-АР у нормалном срцу. β 2-АР је доминантнији у другим типовима ћелија, укључујући ћелије васкуларних глатких мишића и ендотелне ћелије. β 3-АР се такође налази у срцу и служи као једна од терапијских мета за лечење срчане инсуфицијенције. Постојање претпостављеног четвртог подтипа, β 4-АР, показано је неким истраживањима; међутим, физиолошка улога претпостављеног β 4-АР у срцу остаје слабо схваћена. Иако су сви подтипови добро познати као GPCR-ови који се првенствено спајају са Gас протеином, β -АР показују различите и јединствене карактеристике у преносу сигнала и интрацелуларним одговорима (34,35,36).

1.8. Шећерна болест тип 2 у STEMI инфаркту миокарда

Дијабетес мелитус (ДМ) је метаболички поремећај хроничног типа кога карактерише перзистирајућа хипергликемија. Може настати као последица оштећења секреције инсулина, резистенције инсулина на периферно ткиво или оба заједно. Овако перзистирајућа хронична хипергликемија, заједно са другим метаболичким променама код пацијената који болују од дијабетес мелитуса, може изазвати различите ефекте које за крајњи исход могу имати витално угрожавајуће здравствене компликације, од којих разликујемо микроваскуларне (ретинопатија, нефропатија и неуропатија) и макроваскуларне, које доводе до 2 до 4 пута повећаног ризика од кардиоваскуларних болести (8).

Дијабетес мелитус се дели на тип 1 (познатији као јувенилни) и тип 2.

Дијабетес мелитус тип 2 (ДМ2) чини око 90% свих случајева дијабетеса. У овом метаболичком поремећају одговор ткива на инсулин је смањен, што се дефинише као инсулинска резистенција. У почетку болести као одговор на овакав "неефикасан инсулин", долази до повећане секреције инсулина од стране панкреаса што успешно амортизује почетак болести и одржавање хомеостазе глукозе. Временом оваква хиперактивност панкреаса доводи до његовог потпуног исцрљивања секреције што доводи

до ДМ2. ДМ2 се најчешће јавља код особа старијих од 45 година. Са модерним стилем живота седалног типа, већом учесталошћу гојазности, физичке неактивности и исхране богате енергијом, све више се уочава код деце, адолесцената и млађих.

Приближно три четвртине свих хоспитализација и смртних случајева повезаних са ДМ2 могу се преписати прогресији КВ болести, укључујући срчану инсуфицијенцију, инфаркт миокарда (ИМ) и мождани удар. У одсуству других конвенционалних фактора ризика за атеросклерозу, пацијенти са дијабетесом и даље имају два до четири пута већи ризик од смрти изазване коронарном артеријском болести (КАБ) у поређењу са пацијентима који немају ДМ2 одговарајуће старости.

Штавише, КБД је узрок смрти код више од половине пацијената са ДМ2. У ствари, ДМ2 је добро познати фактор ризика за развој КБД и њене акутне манифестације, СТЕМИ. Пацијенти са ДМ2 који имају СТЕМИ имају повећан ризик од смрти у поређењу са пацијентима који имају СТЕМИ без дијабетеса.

Током деценија уложен је значајан напор у циљу повећања позитивног клиничког исхода коронарне артеријске болести и СТЕМИ, напредак је евидентно приметан. Међутим такав медицински напредак се не односи и на пацијенте са дијабетесом. Такође, док је неколико програма за управљање и превенцију болести довело до интензивније медицинске пажње усмерене на пацијенте са дијабетесом и све веће свести о његовим последицама, смртност пацијената са дијабетесом током акутних кардиоваскуларних догађаја није се значајно смањила као код пацијената без дијабетеса.

Стога је од кључне важности испитати развој инфаркта миокарда код пацијената са дијабетесом и идентификовати све могуће разлоге за повећану смртност пацијената са дијабетесом услед СТЕМИ. Пошто су и СТЕМИ и ДМ2 главни проблеми јавног здравља, анализе временских трендова у вези са хоспитализацијама и нежељеним догађајима су неопходне за свако проспективно планирање и адекватно лечење ова два стања. Група пацијената која болује од дијабетес мелитуса тип 2 је заузела важну позицију у нашем раду због измењеног свеобухватног механизма хомеостазе срчаног мишића који је под дејством хипергликемије (34-43).

2. Циљ истраживања

2.1. Циљеви студије

Општи циљ истраживања:

Упоредити ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са СТЕМИинфарктом миокарда који немају шећерну болест типа 2, са ефектом бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са СТЕМИинфарктом миокарда који имају шећерну болест типа 2.

Појединачни циљеви истраживања:

1. Испитати ефекат бисопролола на исхемијско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИкод којих није примењено удаљено кондиционирање, и који немају шећерну болест типа 2.
2. Испитати ефекат бисопролола на исхемијско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИкод којих је примењено удаљено кондиционирање и који немају шећерну болест типа 2.
3. Испитати ефекат бисопролола на исхемијско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИкод којих није примењено удаљено кондиционирање и који имају шећерну болест типа 2.
4. Испитати ефекат бисопролола на исхемијско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИкод којих је примењено удаљено кондиционирање и који имају шећерну болест типа 2.
5. Упоредити ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања са самосталним ефектом бисопролола код болесника са СТЕМИ који немају шећерну болест.
6. Упоредити ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања са самосталним ефектом бисопролола код болесника са СТЕМИ који имају шећерну болест.

У складу са основним циљевима дефинисани су задатци који треба да потврде постављене хипотезе.

2.2. Хипотезе студије

1. Ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИ који немају ДМ2, је значајно већи од самосталног ефекта бисопролола на исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИ који немају ДМ2.
2. Ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИ који имају ДМ2, је значајно већи од самосталног ефекта бисопролола на исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИ који имају ДМ2.
3. Ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са СТЕМИ који имају ДМ2, се значајно разликује од ефекта бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са СТЕМИ који немају ДМ2.

3. Материјали, методе и протокол истраживања

3.1. Материјал и методе

А. Врста студије

Ово истраживање се сврстава у клинички експерименталне студије, и то проспективно рандомизирани.

Б. Популација која се истражује

Испитаници који ће бити укључени у ово истраживање биће примљени у Коронарну јединицу, Клинике за кардиологију, Клиничког центра Крагујевац, са дијагнозом акутног инфаркта миокарда (СТЕМИ) који болују или не болују од шећерне болести типа 2. Старост пацијената ће бити између 18 и 80 година, мушког или женског пола. Број болесника ће бити 160 и биће класификовани у узорке у зависности од примењеног третмана бисопрололом и примене удаљеног пре- и посткондиционирања, као и у зависности да ли поред СТЕМИ болују од ДМ2.

1. Група од 40 болесника са СТЕМИ који ће користити бисопролол од тренутка пријема у коронарну јединицу и који немају ДМ2.
2. Група од 40 болесника са СТЕМИ који ће користити бисопролол од тренутка пријема у коронарну јединицу и који имају ДМ2.
3. Група од 40 болесника са СТЕМИ који ће користити бисопролол од тренутка пријема у коронарну јединицу, код којих ће бити примењено удаљено пре и посткондиционирање и који немају ДМ2.
4. Група од 40 болесника са СТЕМИ који ће користити бисопролол од тренутка пријема у коронарну јединицу, код којих ће бити примењено удаљено пре и посткондиционирање и који имају ДМ2.

Ц. Узорковање

Испитаници ће бити изабрани од свих болесника који буду хоспитализовани на Клиници за кардиологију, Клиничког Центра Крагујевац у зависности да ли испуњавају укључујуће или искључујуће критеријуме. Сви ће бити прегледани од стране истраживача и у случају непостојања једног или више искључујућих или постојања свих укључујућих критеријума биће укључени у студију.

Укључујући критеријуми:

1) болесници са дијагнозом акутног инфаркта миокарда са СТЕМИ клиничком презентацијом (СТЕМИ), и који су ушли у процедуру за инвазивно лечење по РСИ поступку и који не болују од ДМ2 или болују од ДМ2,

2) болесници који су ушли у ПЦИ процедуру у коронарним крвним судовима, доминација коронарних крвних судова, број третираних стеноза и тип стентова и дужина хоспиталног лечења (у јединици интензивне неге, у коронарној и посткоронарној јединици).

- 1) Праћење пацијената ће се вршити у временским интервалима од месец дана након ПЦИ процедуре, шест месеци након ПЦИ процедуре и годину дана након ПЦИ процедуре. За наведене студиске посете дозвољено време одступања је 5 дана. При посети испитаника прикупљаће се следећи подаци:
 - а) попуњавање упитник о квалитету живота (HeartQol).
 - б) подаци о терапији, као могућим новим кардиоваскуларним догађајима или хетероanamнестички о смртном исходу.
 - в) Пацијенти при доласку на контролу треба да донесу новоурађене лабораторијске резултате лабораторијских параметара липидограма (укупни холестерол, ХДЛ холестерол, ЛДЛ холестерол, триглицериди), маркера инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, ЦРП), крвне слике (еритроцити, хемоглобин, тромбоцити), биохемије (уреа, креатинин, гликемија), јонограма (натријум, калијум, калцијум и магнезијум), и хепатограма (АСТ и АЛТ).
 - г) Потом ће болесницима бити урађен дванаестоканални ЕКГ, измерен систолни и дијастолни притисак и биће урађена ехокардиографска мерења.
- 2) После свих завршених корака пацијент завршава учешће у студији.

3.2. Протокол истраживања

Хронологија протокола ће бити следећа:

- 1) Спровођење анкете испитаника кроз искључујуће и укључујуће факторе.
- 2) Обављање комплетног клиничког прегледа пацијента:
 - а) Основни подаци : колико је стар пацијент, ког је пола, да ли од раније болује од срчаних болести и којих, да ли болује од неких других обољења, шећерне болести, повишене масноће у крви, повишеног крвног притиска.
 - б) Када је почео бол и колико је трајао, да ли се негде ширио, пушачки статус.
 - в) Рачунање БМИ кг/м^2 (по формули Адолфа Кетлеа и Анцела Киза - телесна тежина подељено са квадатом висине),
 - г) предходна терапија коју је болесник узимао,
 - д) подаци о тромболитичкој терапији пре хоспитализације,
 - ђ) мерење сатурације кисеоником као и систолног и дијастолног притиска,
 - е) снимање ЕКГ-а уз очитавање (срчана фреквенца, ритам, величина ST елевације и/или ST депресије, негативан Т талас, блок гране Хисовог снопа (десни или леви).
 - ж) лабораториске анализе: липидограм (укупни холестерол, ХДЛ холестерол, ЛДЛ холестерол, триглицериди), маркери инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, ЦРП), еритроцити, хемоглобин, тромбоцити, уреа, креатинин, гликемија, јонограм (натријум, калијум, калцијум и магнезијум), и хепатограм (АСТ и АЛТ), кардиотропни ензими (ЦК-МБ и тропонин И) који се рутински узимају код сваког пацијента који има акутни инфаркт миокарда.
- 3) Попуњавање упитника о квалитету живота. Ово испитивање ће се обавити употребом HeartQoL који има за циљ процену утицаја кардиолошких интервенција на квалитет живота болесника. Анкета има два дела емоционални аспект и физички, који се процењује кроз 14 питања са могућим одговорима “не”, “мало”, “прилично” и “изузетно”. Одговарајућим статистичким тестом поредили смо резултате добијене испитивањем пацијената који чине контролну и експерименталну групиу (20-21):
 - I. Да ли сте у протекле 4 недеље били ограничени у обављању следећих активности:
 1. Да ли можете да ходате у кући по равној подлози?
 2. Да ли можете да ходате по дворишту и да се бавите основним животним активностима?
 3. Да ли можете да ходате узбрдо или уз степенице без заустављања?
 4. Да ли можете да ходате 100 метара на равној подлози?
 5. Да ли можете да подигнете или померите тешке предмете?
 - II. Да ли сте у протекле четири недеље имали следеће тегобе?

6. Да ли сте осетили кратак дах?
 7. Да ли сте осетили физичку слабост?
 8. Да ли сте имали осећај умора или недостатка снаге?
 9. Да ли сте се осећали опуштено и без тензија?
 10. Да ли сте били депресивни?
 11. Да ли сте били фрустрирани?
 12. Да ли сте забринути ?
 13. Да ли сте осетили ограничење у бављењу спортом или при извођењу физичких вежби?
 14. Да ли сте могли да радите око куће или у дворишу (20-21)?
- 4) Потом ће им бити урађена ехокардиографска мерења:
- а) процена ејекционе фракције (“biplane,, метода),
 - б) испитивање евентуалног поремећаја контрактилности и кинетике кроз скоринг систем поремећаја кинетике (22-23),
 - в) енд-дијастолни и енд-систолни дијаметри, дијаметар задњег зида и септума,
 - г) протоци над ушћима,
 - д) величина аорте, величина леве преткоморе, десне коморе и пулмоналне артерије.
- 5) После клиничке обраде пацијента, извршиће се процена упућивања пацијента на ПЦИ процедуру. Пацијенти који задовољавају критеријуме истраживања и код којих је GRACE скор ≥ 140 (Табела 1), упутиће се у ангиосалу, Клинике за кардиологију, Клиничког Центра Крагујевац, ради даље коронарографије, а потом и спровођења PCI процедуре.

Предиктор	Скор
Старост (године)	
<40	0
40-49	18
50-59	36
60-69	55
70-79	73
80	91
Срчана фреквенца (откуцај/мин)	
<70	0
70-89	7
110-149	23

150-199	36
>200	46
Систолни крвни притисак (mmHg)	
<80	63
80-89	58
100-119	47
120-139	37
140-159	26
160-199	11
>200	0
Креатинин (micromol/l)	
0-34	2
35-70	5
71-105	8
106-140	11
141-176	14
177-353	23
>= 354	31
Килип класа	
I	0
II	21
III	43
IV	64
Срчани застој при пријему	43
Повишени срчани маркери	15
СТ сегмент промене	30

Табела 1.

- 6) Следећи корак је приступање експерименталном делу истраживања према рандомизацији. Овај део се изводи као инфлација и дефлација манжетне за крвни притисак на брахијалној регији и то по 4 циклуса од по 5 минута (5 минута инфлације и пет минута дефлације). Пре почетка инфлације/дефлације биће одређена величина манжетне која ће се користити при мерењу и на основу измереног обима надлактице. Одређивање величине манжетне се врши према препорукама Америчког Удружења за срце по следећим правилима:

-за надлактице обима од 22 cm до 26 cm, биће коришћена манжетна величине 12 x 22 cm

-за надлактице обима од 27 cm до 34 cm, биће коришћена манжетна величине 16 x 30 cm,

-за надлактице обима од 35 cm до 44 cm, биће коришћена манжетна величине 16 x 36 cm,

-за надлактице обима од 45 cm до 52 cm, биће коришћена манжетна величине 16 x 42 cm.

Поступак инфлације се састоји у постизању вредности крвног притиска у манжетни, на надлактици у пределу брахијалне артерије за 20 mmHg веће од систолног крвног притиска, затим следи поступак дефлације који се састоји у потпуном испумпавању манжетне на вредности ниже од дијастолног крвног притиска. При инфлацији се зауставља крвоток у брахијалној артерији, а при дефлацији крвоток ће бити уредно омогућен. Ова метода ће бити рађена пре коронарографије и ПЦИ интервенције и то код болесника који припадају групама где се ради пре- и посткондиционирање. Након коронарографије и ПЦИ процедуре поново ће бити испитани укључујући и искључујући критеријуми, пацијенти који немају све укључујуће и код којих има бар један или више искључујућих фактора биће искључени из истраживања. ПЦИ процедура ће бити урађена према стандардним техникама. Одмах након успостављања миокардне реперфузије биће изведен поступак удаљеног кондиционирања и то у 4 циклуса по 5 минута инфлације /дефлације. По завршетку ПЦИ процедуре вршиће се процена TIMI скорa и миокардног *blush* скоринг система. Пацијенти ће бити праћени путем мониторинга током читаве ПЦИ процедуре ради регистравања реперфузионих поремећаја ритма (брадикардија, брадиаритмски поремећаји ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идиовентрикуларног ритма одмах након реперфузије).

- 7) По завршеној ПЦИ процедури пацијенти ће се вратити у Коронарну јединицу, Клинике за кардиологију. Затим се приступа понављању лабораториских анализа кардиотропних ензима (ЦК-МБ и тропонин И). Ове лабораториске претраге ће се понављати 24 часа и 48 часова након ПЦИ процедуре за ЦК-МБ и тропонин И и додатак од 72 часа након ПЦИ процедуре за ЦК-МБ.
- 8) Ехокардиографска мерења испитаника биће поновљена 6-24 сата после ПЦИ процедуре.

- 9) По завршеном хоспиталном лечењу, из историје пацијента ће бити прикупљени подаци о терапији коју је болесник добио током хоспитализације, број значајних (50%) стеноза на коронарним крвним судовима, локализација стенозе на коронарним крвним судовима, доминација коронарних крвних судова, број третираних стеноза и тип стенова и дужина хоспиталног лечеља (у јединици интензивне неге, у коронарној и посткоронарној јединици).
- 10) Праћење пацијената ће се вршити у временским интервалима од месец дана након ПЦИ процедуре, шест месеци након ПЦИ процедуре и годину дана након ПЦИ процедуре. За наведене студиске посете дозвољено време одступања је 5 дана. При посети испитаника прикупљаће се следећи подаци:
- а) попуњавање упитник о квалитету живота (HeartQoI).
 - б) подаци о терапији, као могућим новим кардиоваскуларним догађајима или хетероanamнестички о смртном исходу.
 - в) Пацијенти при доласку на контролу треба да донесу новоурађене лабораториске резултате лабораториских параметара липидограма (укупни холестерол, ХДЛ холестерол, ЛДЛ холестерол, триглицериди), маркера инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, ЦРП), крвне слике (еритроцити, хемоглобин, тромбоцити), биохемије (уреа, креатинин, гликемија), јонограма (натријум, калијум, калцијум и магнезијум), и хепатограма (АСТ и АЛТ).
 - г) Потом ће болесницима бити урађен дванаестоканални ЕКГ, измерен систолни и дијастолни притисак и биће урађена ехокардиографска мерења.
- 11) После свих завршених корака пацијент завршава учешће у студији.

3.3. Параметри и варијабле који ће бити праћени у овом истраживању

3.3.1. Параметри који се прате

У овом истраживању ефекти бисопролола и пре- и посткондиционирања на исхемиско реперфузиону повреду код болесника који болују или не болују од шећерне болести ће бити испитивани кроз следеће параметре:

1. Лабораторијска мерења подразумева праћење кардиоспецифичних маркера (ЦК-МБ и срчани тропонин И) на пријему, одмах након PCI процедуре, 24 сата, 48 сата и 72 сата (за ЦК-МБ) након ПЦИ процедуре.

2. Електрокардиографска мерења у којима ће бити праћено:

а) Перзистирање елевације СТ сегмента 30 минута након реперфузије, као индикатора постојања реперфузионе повреде, у односу на пријемни ЕКГ.

б) Појаву реперфузиних аритмија (брадикардија, брадиаритмијских поремећаја ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идивентрикуларног ритма одмах након реперфузије) као индикатора постојања реперфузионе повреде.

Наведене промене биће праћене месец дана, шест месеци, и годину дана након ПЦИ процедуре.

4. Ехокардиографска мерења, подразумева процену миокардне функције преко ејекционе фракције леве коморе ("biplane,, метода) и присуства регионалних глобалних поремећаја кинетике леве и десне коморе (кроз скоринг систем поремећаја кинетике (20), са ознакама 1-4, где ознака 1- означава нормалну кинетику, 2- хипокинезију, 3- акинезију и 4- дискинезију). Наведене процене ће бити вршене на пријему и након ПЦИ процедуре, месец дана након ПЦИ процедуре, шест месеци и годину дана након ПЦИ процедуре.

3. Ангиографска дијагностика, подразумева праћење појаве „no-reflow” феномена, то је одсуство или лоша миокардна перфузија изражена кроз TIMI проток (означава величину протока дистално од куплит лезије) и миокардни скоринг систем, који означава величину перфузије микроциркулације, где ознака 0- означава одсуство или минималну перфузију крвног суда дистално од куплит лезије, без густине контраста, ознака 1 – означава присуство минималног контраста или непотпуног клиренса током три срчана циклуса и ознака 3 – нормално присуство контраста, као и код неинфаркте артерије са нормалним уласком и нормалним клиренсом током три срчана циклуса (23) одмах након перфузије (24) као индикатора исхемиско реперфузионе повреде).

3.3.2. Варијабле овог истраживања

Независне варијабле биће:

- а) примена удаљеног пре – и посткондиционирања,
- б) примена бисопролола после пријема у коронарну јединицу и да ли болују од шећерне болести типа 2).

Зависне варијабле ће бити :

- а) Величина СТ елевације на пријему, након ПЦИ процедуре, као и проценат резолуције СТ сегмента,
- б) Појава реперфузионих поремећаја ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идиовентрикуларног ритма одмах након реперфузије),
- в) ТИМИ проток и миокардни *blush* скоринг систем,
- г) Концентрација ЦК-МБ-аи срчаног тропонина И на пријему, одмах након ПЦИ процедуре, 24 сата, 48 сати и 72 часа (за ЦК-МБ) након ПЦИ процедуре,
- д) Вредности ејекционе фракције леве коморе (одређивање “biplane,, методи) и скоринг система поремећаја кинетике на пријему одмах након ПЦИ процедуре.

Остале варијабле које ће бити праћене у овом истраживању биће:

- а) На пријему: демографски подаци (пол, старост), присуство коморбидитета и фактора ризика (пушење, херидитет за кардиоваскуларне болести и тд.) за кардиоваскуларне болести, време од настанка бола у грудима до пријема, кардиоваскуларна обољења од раније у историји обољења, систолни и дијастолни притисак на пријему, срчана фреквенца и ритам на пријему.
- б) Одређивање БМИ: Овај параметар се одређује по следећој формули: телесна тежина/телесна висина². Горња граница референтних вредности 24,9. Вредност од 25-29,9 означава гојазност првог степена, средње тешка 30-40 и екстремна гојазност ако је вредност БМИ преко 40.
- б) Електрокардиографски подаци, локација СТ елевације, присуство/одсуство поремећаја ритма на пријему.
- в) Лабораторијски параметри: липидограм (укупни холестерол, ХДЛ холестерол, ЛДЛ холестерол, триглицериди), маркери инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, ЦРП), еритроцити, хемоглобин, тромбоцити, уреа, креатинин, гликемија, јонограм (натријум, калијум, калцијум и магнезијум), и хепатограм (АСТ и АЛТ) и то на дан пријема, месец дана, шест месеци и годину дана након ПЦИ процедуре.
- г) Коронарографске варијабле: време од почетка бола у грудима до ПЦИ процедуре, број значајних (> 50%) стеноза на коронарним крвним судовима, доминација коронарних крвних судова, број третираних стеноза и типа стентова.
- д) Дужина хоспиталног лечења (у јединици интензивне неге- Коронарне јединице и посткоронарне јединице).

е) Квалитет живота на дан пријема, месец дана и годину дана након ПЦИ процедуре (овај део се испитује преко упитника *HeartQol*, акоји има два дела емоционални аспект и физички, који се процењује кроз 14 питања са могућим одговорима “не”, “мало”, “прилично” и “изузетно” (20-21)).

Ехокардиографске мерења и праћење маркера некрозе миокарда вршиће се следећом апаратуром:

а) Ехокардиографска мерења ће се изводити на апарату VIVID 7, 2008. године производње .

б) Одређивање креатин киназе – МБ (ЦК-МБ): овде ће се користити ензимски имуноинхибициони тест на Olympus анализаторима (у централној лабораторији КЦ Крагујевац се користи Olympus СКМБ OSR6153 месм). Принцип теста подразумева низ реакција којима се добија и 6. фосфоглуконат. Брзина повећања апсорпције на 340 nm због формирања NADPH је директно пропорционалан активности ЦК-МБ у узорку.

ц) Одређивање срчаног тропонина И (сТnI): Овде ће се користити имуноесеј сендвич технике са финалном флуоросцентном детекцијом (ELFA технике) (Централна лабораторија КЦ Крагујевац). Као субстрат се користи 4 Methyl-umeliferyl phrsphate. Интезитет флуоросценције је пропорционалан концентрацији у узорку.

3.4. Провера нормалности расподеле

Сви пацијенти су распоређени у четири групе у зависности да ли је на њих примењено периферно кондиционирање или није и да ли болују или не болују од ДМ2.

Контролне групе пацијента

Прва група је контролна група без дијабетес мелитуса на којима није рађено периферно кондиционирање.

Друга група је контролна група са дијабетес мелитусом којима није рађено периферно кондиционирање.

Експерименталне групе пацијената

Трећа група је експериментална група са дијабетес мелитусом којима је рађено периферно кондиционирање.

Четврта група је експериментална група без дијабетес мелитуса на којима је рађено периферно кондиционирање.

За проверу нормалности расподеле података примењен је Шапиро-Вилков тест нормалности с обзиром на то да је по групи било по 40 случајева. У односу на резултате добијене овом анализом извршен је одабир адекватних тестова значајности.

3.5. Тестови значајности

За анализу линеарних вредности у следећем поглављу примењени су или Студентов Т тест за независне узорке, уколико су подаци пратили нормалну расподелу или Man-Vitnjev U тест уколико подаци нису пратили нормалну расподелу.

За графички приказ статистички значајних резултата коришћен је стубичасти графикон у случају примене Студентовог Т теста за независне узорке и кутијасте (правоугаони) графикон у случају примене Man-Vitnjevog U теста.

Статистичка обрада података урађена је у програму IBM SPSS Statistics v.23. Резултати су приказани табеларно и графички.

Подаци су прво представљени дескриптивно и то, нумеричке променљиве користећи најмању и највећу вредност, као и просечну вредност и стандардно одступање, а графички коришћењем хистограма. За приказивање нумеричких променљивих током времена (за више мерења) коришћен је линијски графикон. Категоријске променљиве приказане су коришћењем апсолутне и релативне учесталости, а графичко представљање коришћењем кружног и стубичастиг графикона.

За анализу разлике измерених параметара између експерименталне и контролне групе коришћен је Студентов т тест за независне узорке, у случају да су подаци пратили нормалну расподелу, односно Ман-Витнијев У тест, у случају да подаци нису пратили нормалну расподелу. За графички приказ статистички значајних резултата коришћен је стубичасти графикон за случај примене Студентовог т теста за независне узорке односно кутијасте (правоугаони) графикон за случај примене Ман-Витнијевог У теста.

Резултати су сматрани статистички значајним уколико је р вредност била мања од 0,05.

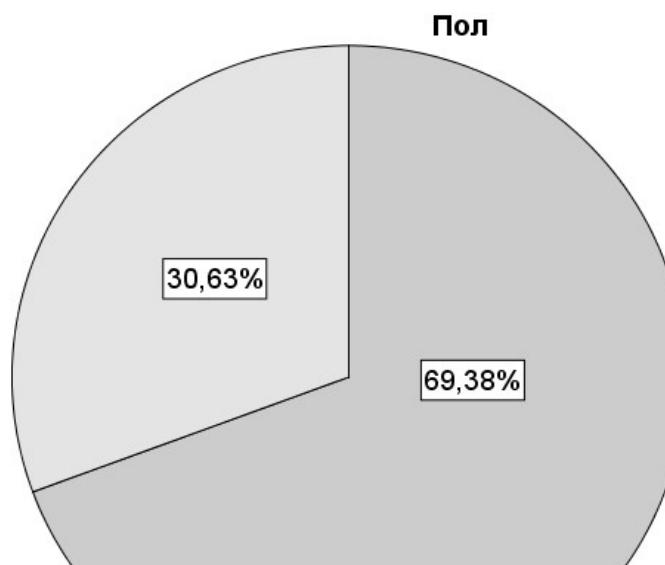
4.Резултати

4.1 Опште карактеристике популације

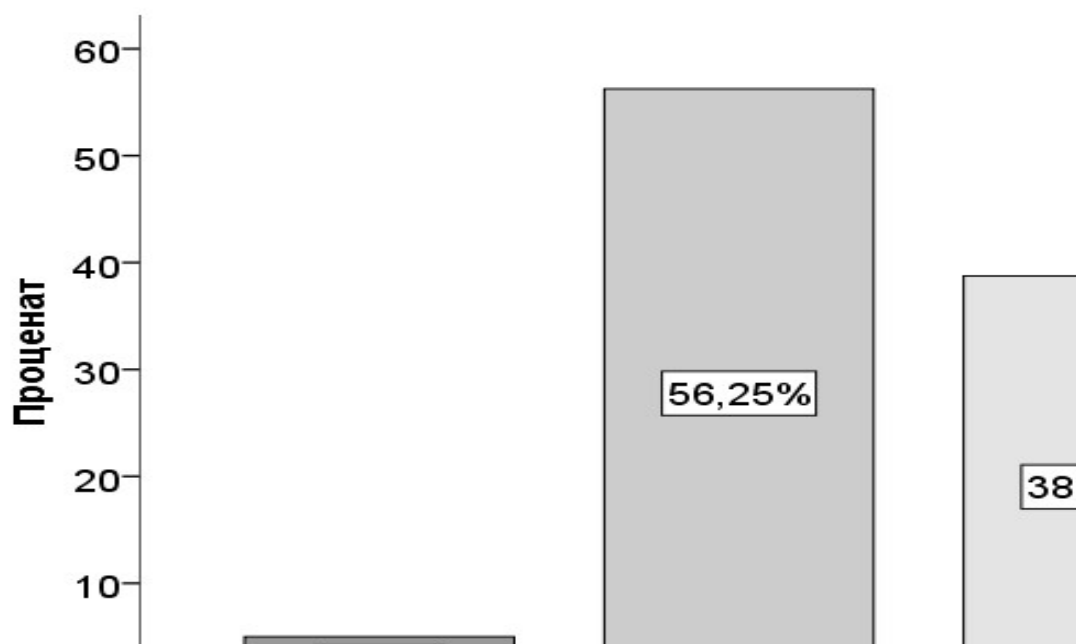
Узорак чини 40 испитаника са кондиционирањем и дијабетес мелитусом, 40 испитаника са кондиционирањем и без дијабетес мелитуса, 40 испитаника без кондиционирања и са дијабетес мелитсом и 40 испитаника без кондиционирања и без дијабетес мелитуса. Од укупног броја пацијената било је 111 пацијената мушког пола (69,4%) и 49 пацијената женског пола (30,6%). Већина пацијената су били непушачи (55,6%). Највећи број пацијената је био гојазан (65,6%), са просечним индексом телесне масе $48,03 \pm 19,53$.

Променљива	Одговори	Број пацијената	Проценат пацијената
Пол	Мушки	111	69,38%
	Женски	49	30,62%
Старост	До 40 година	8	5,00%
	Од 41 до 64 године	90	56,25%
	65 и више година	62	38,75%
Статус пушача	Да	71	44,38%
	Не	89	55,62%
Индекс телесне масе	Нормална тежина	18	11,25%
	Прекомерна тежина	37	23,13%
	Гојазност	105	65,63%
Хиперлипидемија	Да	57	35,63%
	Не	103	64,37%
Локализација АИМ	Предњи	20	12,50%
	Предње проширени	45	28,13%
	Доњи	67	41,88%
	Задњи доњи	28	17,50%

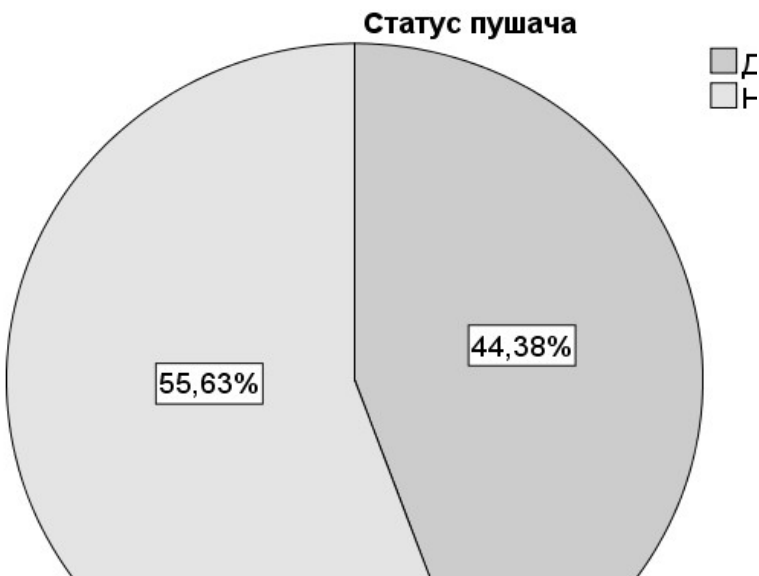
Табела 2. Приказ основних карактеристика испитаника према полу, старости, статусу пушача, индексу телесне тежине, хиперлипидемији и локализацији АИМ.



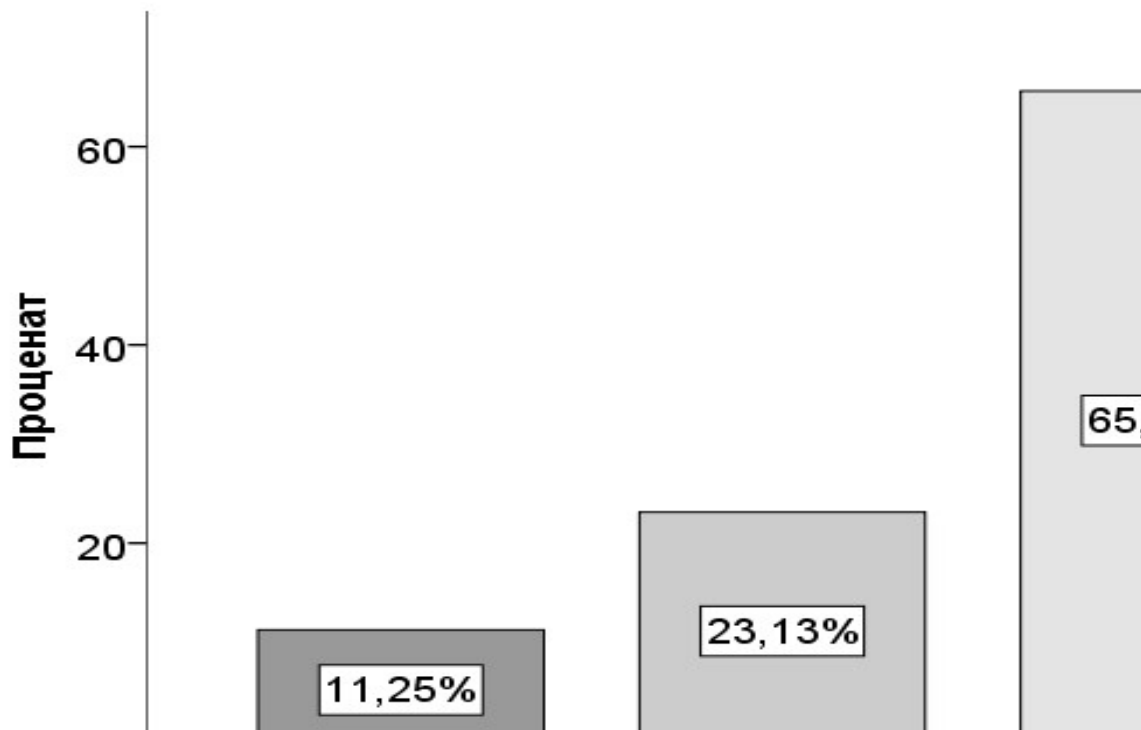
Графикон 1. На графикону је приказана дистрибуција пацијената према полу



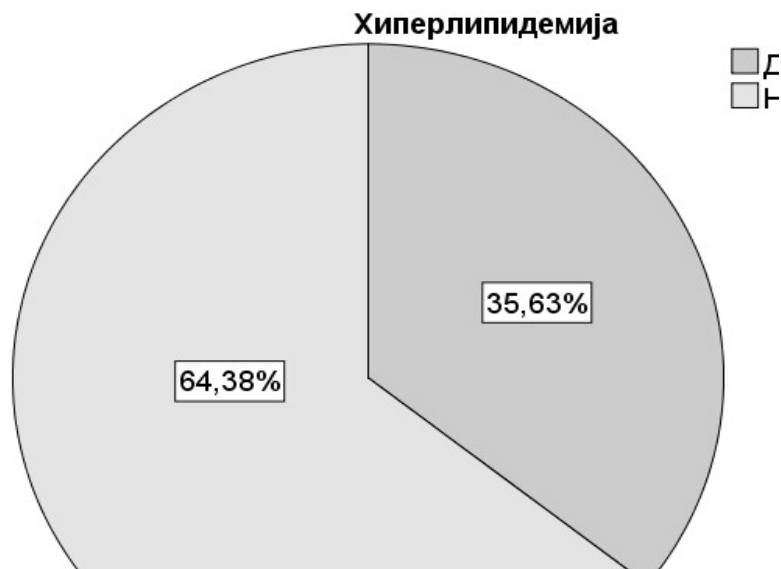
Графикон 2. На графикону је приказана дистрибуција пацијената према старости



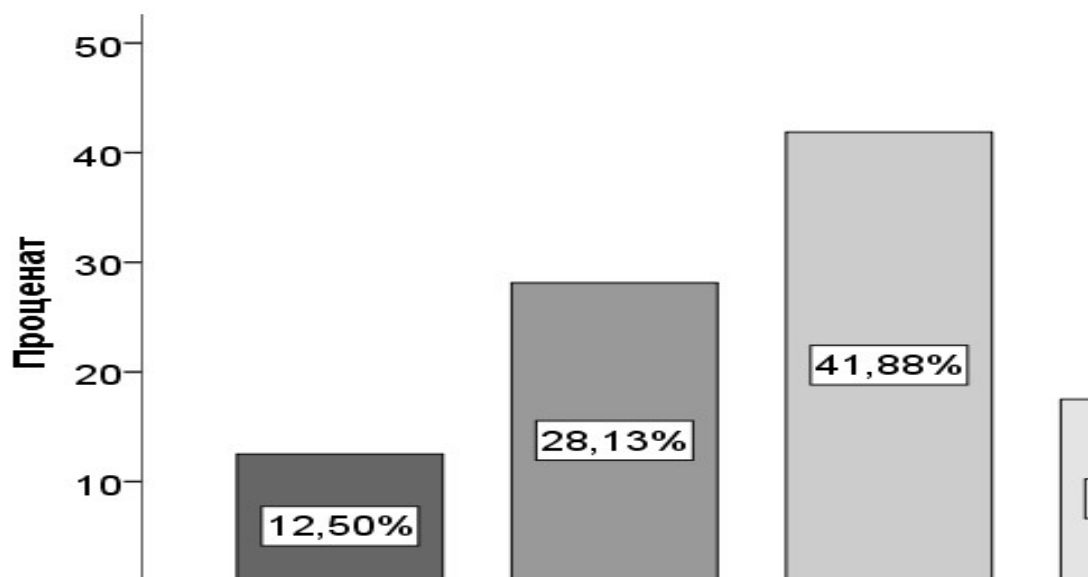
Графикон 3. На графикону је прказана дистрибуција пацијената према конзумирању цигарета



Графикон 6. На графикону је приказана дистрибуција пацијената у односу на присуство хиперлипидемије



Графикон 4. На графикону је приказан процентуални однос гојазности формиран према индексу телесне масе (БМИ - kg/m^2 - по формули Адолфа Кетлеа и Анцела Киза - телесна тежина подељено са квадлатом висине)



Графикон 7. На графикону је приказана дистрибуција пацијената према локализацији АИМ

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ЦК-МБ са вредностима пре периферног кондиционирања, након њега, а затим 24 сата, 48 сата и 72 сата након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 3.

ЦК-МБ	Најмања вредност (U/L)	Највећа вредност (U/L)	Просечна вредност (U/L)	Стандардно одступање (U/L)
Пре ПЦИ	6	672	63,24	96,30
После ПЦИ	5	831	121,72	136,10
24 сата после ПЦИ	8	780	81,95	109,60
48 сати после ПЦИ	6	510	52,42	66,58
72 сата после ПЦИ	4	320	31,74	47,88

Табела 3.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво тропонина и то вредности пре периферног кондиционирања, након, 24 сата, 48 сати и 72 сата након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 4.

Тропонин	Најмања вредност (ng/ml)	Највећа вредност (ng/ml)	Просечна вредност (ng/ml)	Стандардно одступање (ng/ml)
Пре ПЦИ	0	252,68	6,75	25,44
После ПЦИ	0	169,94	15,10	24,91
24 сата после ПЦИ	0,01	71,72	9,79	12,62
48 сата после ПЦИ	0,01	46,07	6,25	8,95

Табела 4.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за СТ елевацију у милиметрима, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 5.

EKG	Најмања вредност	Највећа вредност	Просечна вредност	Стандардно одступање
Пре ПЦИ	0,5	5	2,25	1,04
После ПЦИ	0	5	1,60	1,09
Месец дана после ПЦИ	0	1	0,03	0,17
6 месеци после ПЦИ	0	0	0	0
Годину дана после ПЦИ	0	0	0	0

Табела 5.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ехокардиографска мерења, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су биле нормалне -1,хипокинезија -2, акинезија-3,дискинезија-4. Просечне вредности су дате у табели 6а, 6б, 6в, 6г, 6д и 6ђ.

ЕХО	Најмања вредност	Највећа вредност	Средња вредност
Пре ПЦИ	1	4	2
После ПЦИ	1	4	2
Месец дана после ПЦИ	1	4	2
6 месеци после ПЦИ	1	4	2
Годину дана после ПЦИ	1	4	2

Табела 6а.

Ехокардиографско мерење пре ПЦИ

	Фреквенција	Проценат	Проценат	Cumulative Percent
normalno	6	3.7	3.8	3.8
hipokinezija	88	54.3	55.0	58.8
akinezija	65	40.1	40.6	99.4
diskinezija	1	.6	.6	100.0
Total	160	98.8	100.0	

Табела 6б.

Ехокардиографско мерење после ПЦИ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normalno	6	3.7	3.8	3.8
	hipokinezija	91	56.2	56.9	60.6
	akinezija	62	38.3	38.8	99.4
	diskinezija	1	.6	.6	100.0
	Total	160	98.8	100.0	
Missing	System	2	1.2		
Total		162	100.0		

Табела 6в.

Ехокардиографско мерење после месец дана

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normalno	8	4.9	5.0	5.0
	hipokinezija	93	57.4	58.1	63.1
	akinezija	59	36.4	36.9	100.0
	Total	160	98.8	100.0	
Missing	System	2	1.2		
Total		162	100.0		

Табела 6г

Ехокардиографско мерење после 6 месеци

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normalno	19	11.7	11.9	11.9
	hipokinezija	87	53.7	54.4	66.3
	akinezija	54	33.3	33.8	100.0
	Total	160	98.8	100.0	
Missing	System	2	1.2		
Total		162	100.0		

Табела 6д.

Ехокардиографско мерење после 12 месеци

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normalno	20	12.3	12.5	12.5
	hipokinezija	87	53.7	54.4	66.9
	akinezija	53	32.7	33.1	100.0
	Total	160	98.8	100.0	
Missing	System	2	1.2		
Total		162	100.0		

Табела 6ђ.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за квалитет живота, према *HeartQual* тесту код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Овај део се испитује преко упитника *HeartQol*, акоји има два дела емоционални аспект и физички, који се процењује кроз 14 питања са могућим одговорима “не”, “мало”, “прилично” и “изузетно” (20-21). Вредности су дате у табели 7.

HeartQOL	Најмања вредност	Највећа вредност	Просечна вредност	Стандардно одступање
Пре ПЦИ	10	42	30,02	7,41
Месец дана после ПЦИ	10	42	31,19	7,33
6 месеци после ПЦИ	10	42	31,60	7,16
Годину дана после ПЦИ	10	42	31,94	7,23

Табела 7.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво сатурације артеријске крви кисеоником код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 8.

Сатурација	Најмања вредност (%)	Највећа вредност (%)	Просечна вредност (%)	Стандардно одступање (%)
Пре ПЦИ	80	99	95,49	3,97
Месец дана после ПЦИ	89	99	97,13	1,68
6 месеци после ПЦИ	90	99	97,14	1,56
Годину дана после ПЦИ	92	99	97,11	1,61

Табела 8.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво холестерола у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 9.

Укупан холестерол	Најмања вредност (mmol/l)	Највећа вредност(mmol/l)	Просечна вредност(mmol/l)	Стандардно одступање(mmol/l)
Пре ПЦИ	1,92	10,53	5,38	1,43
Месец дана после ПЦИ	2,80	7,90	4,83	0,72
6 месеци после ПЦИ	3,60	6,70	4,98	0,59
Годину дана после ПЦИ	3,10	7,70	4,96	0,68

Табела 9.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво ХДЛ-ау крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 10.

ХДЛ	Најмања вредност(mmol/l)	Највећа вредност(mmol/l)	Просечна вредност(mmol/l)	Стандардно одступање(mmol/l)
Пре ПЦИ	0,51	3,70	1,04	0,33
Месец дана после ПЦИ	0,60	3,20	1,52	0,57
6 месеци после ПЦИ	0,70	3,50	1,52	0,61
Годину дана после ПЦИ	0,20	3,70	1,56	0,64

Табела 10.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво ЛДЛ-а код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана после њега, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 11.

ЛДЛ	Најмања вредност(mmol/l)	Највећа вредност(mmol/l)	Просечна вредност(mmol/l)	Стандардно одступање(mmol/l)
Пре ПЦИ	0,69	9,36	3,58	1,37
Месец дана после ПЦИ	0,71	5,90	2,89	0,88
6 месеци после ПЦИ	0,70	4,40	2,93	0,78
Годину дана после ПЦИ	0,60	4,70	3,05	0,77

Табела 11.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво триглицерида у крви код пацијената са СТЕМИ ИМ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 12.

ТЦГ	Најмања вредност(mmol/l)	Највећа вредност(mmol/l)	Просечна вредност(mmol/l)	Стандардно одступање(mmol/l)
Пре ПЦИ	0,48	19,34	2,07	1,83
Месец дана после ПЦИ	0,70	4,20	1,58	0,47
6 месеци после ПЦИ	0,70	4,10	1,57	0,38
Годину дана после ПЦИ	1,00	2,70	1,64	0,37

Табела 12.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за број леукоцита у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега као и месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 13.

Леукоцити	Најмања вредност ($10^9/L$)	Највећа вредност ($10^9/L$)	Просечна вредност ($10^9/L$)	Стандардно одступање ($10^9/L$)
Пре ПЦИ	2,60	99,00	11,57	7,85
Месец дана после ПЦИ	1,00	11,00	7,11	1,90
6 месеци после ПЦИ	1,90	11,20	6,80	1,83
Годину дана после ПЦИ	1,10	11,00	6,82	1,82

Табела 13.

Урадили смо дескриптивну статистику за ниво фибриногена у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 14.

Фибриноген	Најмања вредност (g/l)	Највећа вредност (g/l)	Просечна вредност (g/l)	Стандардно одступање (g/l)
Пре ПЦИ	1,01	7,43	3,70	1,08
Месец дана после ПЦИ	1,00	8,00	3,73	0,86
6 месеци после ПЦИ	2,08	9,41	3,81	0,95
Годину дана после ПЦИ	2,10	9,71	3,88	0,89

Табела 14.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво Ц реактивног протеина у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 15.

ЦРП	Најмања вредност (mg/l)	Највећа вредност(mg/l)	Просечна вредност(mg/l)	Стандардно одступање(mg/l)
Пре ПЦИ	0,20	206	14,97	30,18
Месец дана после ПЦИ	1	10	4,16	1,99
6 месеци после ПЦИ	1	38	4,57	3,33
Годину дана после ПЦИ	1	14	4,49	2,03

Табела 15.

Урадили смо дескриптивну статистику за број еритроцита у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 16.

Еритроцити	Најмања вредност ($10^{12}/L$)	Највећа вредност($10^{12}/L$)	Просечна вредност($10^{12}/L$)	Стандардно одступање($10^{12}/L$)
Пре ПЦИ	2,49	5,80	4,61	0,58
Месец дана после ПЦИ	2,20	6,02	4,25	0,48
6 месеци после ПЦИ	1,50	5,30	4,21	0,58
Годину дана после ПЦИ	3,02	6,72	4,34	0,54

Табела 16.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво хемоглобина у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 17.

Хемоглобин	Најмања вредност (g/dl)	Највећа вредност(g/dl)	Просечна вредност(g/dl)	Стандардно одступање(g/dl)
Пре ПЦИ	54	170	136,92	18,81
Месец дана после ПЦИ	98	159	131,72	12,13
6 месеци после ПЦИ	72	170	132,12	15,10
Годину дана после ПЦИ	99	160	132,86	13,51

Табела 17.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за број тромбоцита у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 18.

ПЛТ	Најмања вредност ($10^9/l$)	Највећа вредност($10^9/l$)	Просечна вредност($10^9/l$)	Стандардно одступање($10^9/l$)
Пре ПЦИ	101	511	244,33	70,32
Месец дана после ПЦИ	120	441	282,61	81,24
6 месеци после ПЦИ	130	430	264,69	79,99
Годину дана после ПЦИ	127	447	260,38	75,41

Табела 18.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво урее у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 19.

Уреа	Најмања вредност (mmol/l)	Највећа вредност (mmol/l)	Просечна вредност (mmol/l)	Стандардно одступање (mmol/l)
Пре ПЦИ	0,10	45,00	6,85	4,82
Месец дана после ПЦИ	3,10	10,50	6,51	1,33
6 месеци после ПЦИ	3,10	9,70	6,59	1,42
Годину дана после ПЦИ	3,10	9,20	6,50	1,42

Табела 19.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво креатинина у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 20.

Креатинин	Најмања вредност ($\mu\text{mol/l}$)	Највећа вредност ($\mu\text{mol/l}$)	Просечна вредност ($\mu\text{mol/l}$)	Стандардно одступање ($\mu\text{mol/l}$)
Пре ПЦИ	30,50	222	90,62	25,44
Месец дана после ПЦИ	1,00	147	87,15	22,58
6 месеци после ПЦИ	8,20	142	87,25	20,85
Годину дана после ПЦИ	9,00	152	88,70	19,26

Табела 20.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво гликемије у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега као и месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 21.

Гликемија	Најмања вредност (mmol/l)	Највећа вредност (mmol/l)	Просечна вредност (mmol/l)	Стандардно одступање (mmol/l)
Пре ПЦИ	1,40	24,10	9,08	4,17
Месец дана после ПЦИ	3,70	15,20	6,60	1,99
6 месеци после ПЦИ	3,10	14,10	6,56	1,81
Годину дана после ПЦИ	0,95	12,90	6,39	1,82

Табела 21.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво натријума у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 22.

Натријум	Најмања вредност (mmol/l)	Највећа вредност (mmol/l)	Просечна вредност (mmol/l)	Стандардно одступање (mmol/l)
Пре ПЦИ	131	145	138,55	2,96
Месец дана после ПЦИ	130	152	140,41	3,35
6 месеци после ПЦИ	38	155	140,52	9,43
Годину дана после ПЦИ	51	151	140,26	7,76

Табела 22.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво калијума у крви код пацијената са СТЕМИ пре периферног кондиционирања, после њега , месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 23.

Калијум	Најмања вредност (mmol/l)	Највећа вредност (mmol/l)	Просечна вредност (mmol/l)	Стандардно одступање (mmol/l)
Пре ПЦИ	2,60	7,00	4,22	0,52
Месец дана после ПЦИ	3,50	7,00	4,59	0,62
6 месеци после ПЦИ	2,43	7,10	4,57	0,61
Годину дана после ПЦИ	3,30	15,30	4,73	1,01

Табела 23.

Урадили смо дескриптивну статистику за ниво калцијума у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 24.

Калцијум	Најмања вредност (mmol/l)	Највећа вредност (mmol/l)	Просечна вредност (mmol/l)	Стандардно одступање (mmol/l)
Пре ПЦИ	0,15	2,86	2,30	0,25
Месец дана после ПЦИ	0,90	4,00	2,33	0,27
6 месеци после ПЦИ	1,90	3,31	2,36	0,21
Годину дана после ПЦИ	2,00	5,12	2,38	0,33

Табела 24.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво магнезијума у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 25.

Магнезијум	Најмања вредност(mmol/l)	Највећа вредност(mmol/l)	Просечна вредност(mmol/l)	Стандардно одступање(mmol/l)
Пре ПЦИ	0,53	1,36	0,84	0,13
Месец дана после ПЦИ	0,60	1,17	0,91	0,11
6 месеци после ПЦИ	0,69	1,15	0,90	0,10
Годину дана после ПЦИ	0,15	1,17	0,89	0,12

Табела 25.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво АСТ-а у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 26.

АСТ	Најмања вредност (IU/L)	Највећа вредност(IU/L)	Просечна вредност(IU/L)	Стандардно одступање(IU/L)
Пре ПЦИ	11	947	81,52	105,57
Месец дана после ПЦИ	10	62	30,81	10,45
6 месеци после ПЦИ	9	100	31,84	12,05
Годину дана после ПЦИ	8	83	34,57	14,62

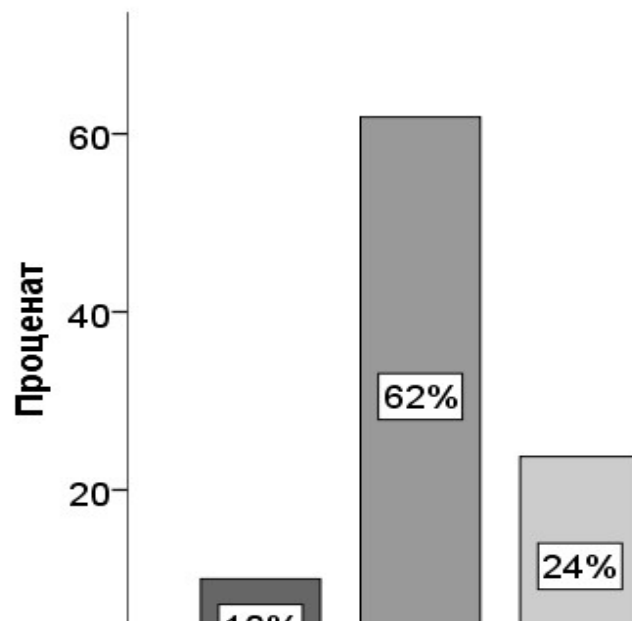
Табела 26.

Код испитаника је урађена дескриптивна статистика за ниво АЛТ-а у крви код пацијената са СТЕМИ, пре периферног кондиционирања, после њега, месец дана, шест месеци и годину дана након периферног кондиционирања. Вредности су дате у табели 27.

АЛТ	Најмања вредност(IU/L)	Највећа вредност(IU/L)	Просечна вредност(IU/L)	Стандардно одступање(IU/L)
Пре ПЦИ	11	465	42,98	49,24
Месец дана после ПЦИ	9	99	34,04	14,35
6 месеци после ПЦИ	6,2	83	32,36	13,41
Годину дана после ПЦИ	9	51	31,14	10,12

Табела 27.

Код пацијената је испитивана просечна дужина лечења (према броју дана) у Коронарној јединици. Резултати су приказани у графикону 30.



Графикон 30.

4.2 Резултати тестова значајности

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ЦК-МБ-а у групи пацијената без ДМ2 са периферним кондиционирањем и групи пацијената без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 28.

Пацијенти без дијабетеса	ЦК-МБ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	22	35,5	0,071
После ПЦИ	130,5	35	0,000
24 сата после ПЦИ	76	23,5	0,000
48 сати после ПЦИ	42,5	20	0,000
72 сата после ПЦИ	22	12	0,000

Табела 28.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне у нивоу ЦК-МБ-а у групи пацијената са ДМ2 и периферним кондиционирањем и у групи пацијената са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 29.

Пацијенти са дијабетесом	ЦК-МБ		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	30	19,5	0,104
После ПЦИ	73	62,5	0,301
24 сата после ПЦИ	42,5	57	0,672
48 сати после ПЦИ	38	39	0,806
72 сата после ПЦИ	13,5	14	0,696

Табела 29.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне у нивоу тропонина у групи пацијената без ДМ2 са периферним кондиционирањем и групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 30 .

Пацијенти без дијабетеса	Тропонин		
	Контролна група	Кондиционирање	р
Пре ПЦИ	0,09	0,37	0,067
После ПЦИ	10,96	3,07	0,007
24 сата после ПЦИ	10,00	1,74	0,000
48 сати после ПЦИ	5,80	1,22	0,000

Табела 30.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне у нивоу тропонина у групи пацијената са ДМ2и са периферним кондиционирањем и у групи саДМ2 ибез периферног кондиционирања. Резултати су у табели 31.

Пацијенти са дијабетесом	Тропонин		
	Кондиционирање	Контролна група	р
Пре ПЦИ	1,12	0,26	0,758
После ПЦИ	6,17	4,86	0,346
24 сата после ПЦИ	5,09	5,60	0,529
48 сати после ПЦИ	1,48	2,82	0,133

Табела 31.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у СТ елевацији у милиметримау групи пацијената без ДМ2и са периферним кондиционирањем и групи пацијената без ДМ2 и без периферним кондиционирањем. Резултати су у табели 32 .

Пацијенти без дијабетеса	STEEKG		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	3	2,5	0,132
После ПЦИ	2	2	0,020
Месец дана после ПЦИ	0	0	0,986

Табела 32.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у СТ елевацији у милиметримау групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и групи пацијената са ДМ2 и без периферним кондиционирањем. Резултати су у табели 33.

Пацијенти са дијабетесом	STEEKG		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	2	2	0,029
После ПЦИ	1	1	0,917
Месец дана после ПЦИ	0	0	0,980

Табела 33.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у квалитету живота у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 34 .

Пацијенти без дијабетеса	HeartQOL		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	32	35	0,055
Месец дана после ПЦИ	33,5	36	0,023
6 месеци после ПЦИ	33	36,5	0,004
Годину дана после ПЦИ	33	37,5	0,001

Табела 34.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у квалитету живота у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Овај део се испитује преко упитника *HeartQol*, акоји има два дела емоционални аспект и физички, који се процењује кроз 14 питања са могућим одговорима “не”, “мало”, “прилично” и “изузетно” (20-21). Резултати су у табели 35.

Пацијенти са дијабетесом	HeartQOL		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	29	26	0,020
Месец дана после ПЦИ	31	28	0,029
6 месеци после ПЦИ	31	28,5	0,060
Годину дана после ПЦИ	31,5	29	0,105

Табела 35.

Код пацијената је испитивано да ли иа статистички значајне разлике у нивоу сатурације у групи пацијената без ДМ2 са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 36 .

Пацијенти без дијабетеса	Сатурација		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	97,5	97	0,260
Месец дана после ПЦИ	97	97	0,002
6 месеци после ПЦИ	97	98,5	0,000
Годину дана после ПЦИ	97	98	0,001

Табела 36.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу сатурације у групи пацијената са ДМ2 са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 37 .

Пацијенти са дијабетесом	Сатурација		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	96	96,5	0,299
Месец дана после ПЦИ	97	97	0,230
6 месеци после ПЦИ	98	97	0,000
Годину дана после ПЦИ	97	97	0,335

Табела 37.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу укупног холестерола у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 38 .

Пацијенти без дијабетеса	Укупан холестерол		
	Кондиционирање	Контролна група	р
Пре ПЦИ	5,63±1,37	5,35±1,40	0,357
Месец дана после ПЦИ	5,0	4,7	0,226
6 месеци после ПЦИ	5,1	5,0	0,391
Годину дана после ПЦИ	5,0	5,1	0,908

Табела 38.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу укупног холестерола у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 39.

Пацијенти са дијабетесом	Укупан холестерол		
	Кондиционирање	Контролна група	р
Пре ПЦИ	5,14	4,90	0,973
Месец дана после ПЦИ	4,95	4,80	0,554
6 месеци после ПЦИ	5,06	4,90	0,277
Годину дана после ПЦИ	4,90	5,00	0,490

Табела 39.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ХДЛ-а у групи пацијената без ДМ2 са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 40 .

Пацијенти без дијабетеса	ХДЛ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	1,04	1,04	0,799
Месец дана после ПЦИ	1,60	1,90	0,707
6 месеци после ПЦИ	1,20	2,00	0,002
Годину дана после ПЦИ	1,50	1,95	0,037

Табела 40.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ХДЛ-а у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 41.

Пацијенти са дијабетесом	ХДЛ		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	0,95±0,19	0,98±0,26	0,623
Месец дана после ПЦИ	1,30	1,30	0,908
6 месеци после ПЦИ	1,10	1,10	0,699
Годину дана после ПЦИ	1,25	1,11	0,403

Табела 41.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ЛДЛ-а у групи пацијената без ДМ2 са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 42.

Пацијенти без дијабетеса	ЛДЛ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	3,76	3,42	0,187
Месец дана после ПЦИ	3,00	2,95	0,573
6 месеци после ПЦИ	3,30	2,80	0,016
Годину дана после ПЦИ	3,20	2,95	0,025

Табела 42.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ЛДЛ-а у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су табели 43.

Пацијенти са дијабетесом	ЛДЛ		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	3,18	3,18	0,700
Месец дана после ПЦИ	3,20	3,10	0,675
6 месеци после ПЦИ	3,05	3,20	0,602
Годину дана после ПЦИ	3,35	3,20	0,274

Табела 43.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоутриглицерида у групи пацијената без ДМ2 са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 44.

Пацијенти без дијабетеса	ТЦГ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	1,74±0,77	1,71±0,71	0,876
Месец дана после ПЦИ	1,6	1,6	0,126
6 месеци после ПЦИ	1,70±0,29	1,52±0,34	0,016
Годину дана после ПЦИ	1,7	1,6	0,052

Табела 44.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу триглицерида у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 45.

Пацијенти са дијабетесом	ТЦГ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	1,90	1,75	0,607
Месец дана после ПЦИ	1,60	1,50	0,904
6 месеци после ПЦИ	1,70	1,40	0,000
Годину дана после ПЦИ	1,70	1,50	0,017

Табела 45.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у броју леукоцита у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 46.

Пацијенти без дијабетеса	Леукоцити		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	10,30	9,53	0,292
Месец дана после ПЦИ	7,15	7,20	0,784
6 месеци после ПЦИ	7,00	7,00	0,405
Годину дана после ПЦИ	7,00	7,20	0,981

Табела 46.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у броју леукоцита у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 47.

Пацијенти са дијабетесом	Леукоцити		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	10,42	12,54	0,145
Месец дана после ПЦИ	7,50	7,70	0,563
6 месеци после ПЦИ	7,05	6,20	0,069
Годину дана после ПЦИ	7,20	7,10	0,125

Табела 47.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу фибриногена у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 48.

Пацијенти без дијабетеса	Фибриноген		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	3,44±0,60	3,51±0,98	0,716
Месец дана после ПЦИ	0,70	3,69	0,647
6 месеци после ПЦИ	3,70	4,13	0,064
Годину дана после ПЦИ	3,76±0,76	3,94±0,72	0,263

Табела 48.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу фибриногена у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 48.

Пацијенти са дијабетесом	Фибриноген		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	3,38	4,11	0,494
Месец дана после ПЦИ	3,95	3,96	0,885
6 месеци после ПЦИ	3,95	4,13	0,046
Годину дана после ПЦИ	3,95	4,13	0,181

Табела 49.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ЦРП-а у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2а без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 50.

Пацијенти без дијабетеса	ЦРП		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	3,55	3,60	0,651
Месец дана после ПЦИ	4,00	4,00	0,543
6 месеци после ПЦИ	4,00	4,05	0,532
Годину дана после ПЦИ	4,00	4,60	0,242

Табела 50.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу ЦРП-а у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ 2 без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 51.

Пацијенти са дијабетесом	ЦРП		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	4,55	9,50	0,164
Месец дана после ПЦИ	4,00	4,00	0,988
6 месеци после ПЦИ	4,00	3,96	0,800
Годину дана после ПЦИ	4,00	4,00	0,242

Табела 51.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у броју еритроцитау групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 52.

Пацијенти без дијабетеса	Еритроцити		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	4,76	4,71	0,301
Месец дана после ПЦИ	4,20	4,17	0,855
6 месеци после ПЦИ	4,20	4,15	0,707
Годину дана после ПЦИ	4,20	4,22	0,399

Табела 52.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у броју еритроцита у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ 2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 53.

Пацијенти са дијабетесом	Еритроцити		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	4,59±0,48	4,53±0,67	0,624
Месец дана после ПЦИ	4,08	4,17	0,136
6 месеци после ПЦИ	4,20	4,17	0,885
Годину дана после ПЦИ	4,13	4,29	0,115

Табела 53.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу хемоглобинау групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 54.

Пацијенти без дијабетеса	Хемоглобин		
	Контролна група	Кондиционирање	р
Пре ПЦИ	142,0	143,5	0,336
Месец дана после ПЦИ	130,0	137,0	0,004
6 месеци после ПЦИ	122,0	141,0	0,000
Годину дана после ПЦИ	119,5	140,0	0,000

Табела 54.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу хемоглобинау групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 55.

Пацијенти са дијабетесом	Хемоглобин		
	Контролна група	Кондиционирање	Р
Пре ПЦИ	138,0	138,0	0,686
Месец дана после ПЦИ	130,0	137,0	0,057
6 месеци после ПЦИ	130,0	139,5	0,001
Годину дана после ПЦИ	131,28±12,06	138,90±12,65	0,007

Табела 55.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у броју тромбоцита у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 56.

Пацијенти без дијабетеса	ПЛТ		
	Кондиционирање	Контролна група	р
Пре ПЦИ	251	233	0,603
Месец дана после ПЦИ	290	315	0,893
6 месеци после ПЦИ	246	234	0,832
Годину дана после ПЦИ	263,30±84,36	250,55±78,80	0,487

Табела 56.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у броју тромбоцита у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 57.

Пацијенти са дијабетесом	ПЛТ		
	Контролна група	Кондиционирање	р
Пре ПЦИ	225	237	0,491
Месец дана после ПЦИ	282,5	310	0,223
6 месеци после ПЦИ	257,32±69,87	296,88±79,28	0,020
Годину дана после ПЦИ	256	310	0,380

Табела 57.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу урее у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 58.

Пацијенти без дијабетеса	Уреа		
	Кондиционирање	Контролна група	Р
Пре ПЦИ	5,75	5,45	0,333
Месец дана после ПЦИ	7,10	7,10	0,752
6 месеци после ПЦИ	7,00	7,20	0,862
Годину дана после ПЦИ	7,10	7,20	0,323

Табела 58.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу урее у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 59.

Пацијенти са дијабетесом	Уреа		
	Кондиционирање	Контролна група	Р
Пре ПЦИ	6,50	6,35	0,191
Месец дана после ПЦИ	6,70	7,00	0,616
6 месеци после ПЦИ	6,45±1,49	6,31±1,37	0,664
Годину дана после ПЦИ	6,12±1,27	6,67±1,55	0,089

Табела 59.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу креатинина у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирања и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 60.

Пацијенти без дијабетеса	Креатинин		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	83,5	84,5	0,825
Месец дана после ПЦИ	99,5	89,0	0,515
6 месеци после ПЦИ	82,5	89,0	0,703
Годину дана после ПЦИ	94,5	89,5	0,187

Табела 60.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу креатинина у групи пацијената са ДМ 2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 61.

Пацијенти са дијабетесом	Креатинин		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	90,0	84,5	0,758
Месец дана после ПЦИ	97,5	77,0	0,001
6 месеци после ПЦИ	94,45±21,74	86,10±16,37	0,056
Годину дана после ПЦИ	89,65±21,18	88,55±16,28	0,795

Табела 61.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу гликемије у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирања и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су табели 62.

Пацијенти без дијабетеса	Гликемија		
	Контролна група	Кондиционирање	Р
Пре ПЦИ	6,70	7,15	0,751
Месец дана после ПЦИ	5,44±0,82	5,08±0,68	0,035
6 месеци после ПЦИ	5,35	5,10	0,006
Годину дана после ПЦИ	5,30	4,90	0,001

Табела 62.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу гликемије у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 63.

Пацијенти са дијабетесом	Гликемија		
	Кондиционирање	Контролна група	Р
Пре ПЦИ	9,00	9,65	0,361
Месец дана после ПЦИ	8,05	8,00	0,196
6 месеци после ПЦИ	7,95	7,90	0,183
Годину дана после ПЦИ	7,90	7,95	0,859

Табела 63.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирања и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 64 .

Пацијенти без дијабетеса	Натријум		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	139	139	0,314
Месец дана после ПЦИ	140	140	0,253
6 месеци после ПЦИ	140	141	0,729
Годину дана после ПЦИ	140	141	0,169

Табела 64.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 65.

Пацијенти са дијабетесом	Натријум		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	138,72±2,99	137,72±3,09	0,145
Месец дана после ПЦИ	140	140	0,914
6 месеци после ПЦИ	141	140	0,097
Годину дана после ПЦИ	140	140	0,177

Табела 65.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу калијума у групи пацијената без дијабетеса и са кондиционирања и у групи без дијабетеса и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 66.

Пацијенти без дијабетеса	Калијум		
	Кондиционирање	Контролна група	P
Пре ПЦИ	4,12±0,48	4,23±0,40	0,272
Месец дана после ПЦИ	4,70	4,95	0,209
6 месеци после ПЦИ	4,70	4,36	0,635
Годину дана после ПЦИ	5,00	4,65	0,268

Табела 66.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу калијума у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 67.

Пацијенти са дијабетесом	Калијум		
	Кондиционирање	Контролна група	P
Пре ПЦИ	4,30	4,15	0,440
Месец дана после ПЦИ	4,90	4,30	0,189
6 месеци после ПЦИ	4,95	4,70	0,521
Годину дана после ПЦИ	4,90	4,70	0,155

Табела 67.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу калцијума у групи пацијената без ДМ 2 и са периферним кондиционирања и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 68 .

Пацијенти без дијабетеса	Калцијум		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	2,34	2,37	0,859
Месец дана после ПЦИ	2,23	2,30	0,011
6 месеци после ПЦИ	2,23	2,36	0,002
Годину дана после ПЦИ	2,27	2,41	0,046

Табела 68.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу калцијума у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања Резултати су у табели 69.

Пацијенти са дијабетесом	Калцијум		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	2,28±0,14	2,31±0,21	0,580
Месец дана после ПЦИ	2,31	2,43	0,030
6 месеци после ПЦИ	2,37	2,34	0,697
Годину дана после ПЦИ	2,31	2,40	0,259

Табела 69.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу магнезијума у групи пацијената без ДМ 2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 70.

Пацијенти без дијабетеса	Магнезијум		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	0,87	0,83	0,620
Месец дана после ПЦИ	0,92	0,90	0,446
6 месеци после ПЦИ	0,94±0,09	0,88±0,10	0,002
Годину дана после ПЦИ	0,96±0,09	0,84±0,11	0,000

Табела 70.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу магнезијума у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 71 .

Пацијенти са дијабетесом	Магнезијум		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	0,84	0,80	0,376
Месец дана после ПЦИ	0,91±0,09	0,91±0,11	0,839
6 месеци после ПЦИ	0,90	0,92	0,576
Годину дана после ПЦИ	0,90	0,85	0,091

Табела 71.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу АСТ-а у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 72.

Пацијенти без дијабетеса	АСТ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	30,5	42,0	0,376
Месец дана после ПЦИ	35,0	32,0	0,022
6 месеци после ПЦИ	41,5	32,5	0,000
Годину дана после ПЦИ	45,5	31,5	0,000

Табела 72.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу АСТ-а у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 73 .

Пацијенти са дијабетесом	АСТ		
	Кондиционирање	Контролна група	p
Пре ПЦИ	48,5	45,0	0,878
Месец дана после ПЦИ	30,0	32,0	0,314
6 месеци после ПЦИ	32,0	32,0	0,735
Годину дана после ПЦИ	32,5	32,0	0,825

Табела 73.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу АЛТ-а у групи пацијената без ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи без дијабетеса и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 74 .

Пацијенти без дијабетеса	АЛТ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	21,5	30,5	0,017
Месец дана после ПЦИ	42,0	30,5	0,000
6 месеци после ПЦИ	40,0	30,5	0,000
Годину дана после ПЦИ	38,5	32,0	0,003

Табела 74.

Код пацијената је испитивано да ли има статистички значајне разлике у нивоу АЛТ-а у групи пацијената са ДМ2 и са периферним кондиционирањем и у групи са ДМ2 и без периферног кондиционирања. Резултати су у табели 75.

Пацијенти са дијабетесом	АЛТ		
	Контролна група	Кондиционирање	p
Пре ПЦИ	30,5	36,0	0,870
Месец дана после ПЦИ	34,0	31,0	0,209
6 месеци после ПЦИ	34,0	30,0	0,033
Годину дана после ПЦИ	26,12±9,76	29,35±10,91	0,167

Табела 75.

Код пацијената је урађена статистичка анализа нивоа ЦК МБ у односу на локализацију СТЕМИ, и добили смо следеће, значајне резултате:

Test Statistics ^{a,b,c}					
	СКМВpre	СКМВ после ПЦИ	СКМВ24 сата после ПЦИ	СКМВ48 сати после ПЦИ	СКМВ72 сата после ПЦИ
Chi-Square	4,655	21,534	9,181	6,736	6,599
Df	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	,199	,000	,027	,081	,086
a. Кондиционирање = Да					

Табела 76.

Код пацијената је урађена статистичка анализа нивоа ЦК МБ у односу на телесну масу (Овај параметар се одређује преко БМИ по следећој формули: телесна тежина/телесна висина². Горња граница референтних вредности 24,9. Вредност од 25-29,9 означава гојазност првог степена, средње тешка 30-40 и екстремна гојазност ако је вредност БМИ преко 40., и добили смо следеће, значајне резултате):

Test Statistics ^{a,b,c}					
	СКМВpre	СКМВ после ПЦИ	СКМВ24 сата после ПЦИ	СКМВ48 после ПЦИ	СКМВ72 сата после ПЦИ
Chi-Square	2,939	,895	8,271	3,579	3,077
Df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,230	,639	,016	,167	,215
a. Кондиционирање = Да					

Табела 77.

Код пацијената је урађена статистичка анализа у односу на локализацију СТЕМИ ИМ, и добили смо следеће, значајне резултате:

Test Statistics ^{a,b,c}				
	TroponinpreПЦИ	TroponinposлеПЦИ	Troponin24 сата послеПЦИ	Troponin48 сати послеПЦИ
Chi-Square	2,123	6,256	11,536	12,393
Df	3	3	3	3
Asymp. Sig.	,547	,100	,009	,006
a. Кондиционирање = Да				

Табела 78.

4. Дискусија

Наше истраживање је потврдило позитиван ефекат заједничке и изоловане примене бисопролола и удаљеног кондиционирања на ефекат реперфузионе исхемијске повреде после ПЦИ процедуре код пацијената са инфарктом (СТЕМИ) који немају шећерну болест типа 2, али је исто тако регистровано да примена периферног кондиционирања нема ефекта код пацијената са инфарктом (СТЕМИ) који имају шећерну болест типа 2, док самостална примена бета блокатора има позитиван ефекат код ових пацијената.

Инфаркт миокарда представља акутну исхемију и некрозу миокарда. Већина инфаркта миокарда настаје услед тешке и перзистентне акутне исхемије одговарајућег дела миокарда услед драматичног смањења или прекида коронарног снабдевања крвљу (44,45). Тренутно, учесталост акутног инфаркта миокарда у свету је у порасту, а учесталост у руралним подручјима је већа него у урбаним подручјима. Стопа морталитета од инфаркта миокарда је такође у порасту (46). Срчана инсуфицијенција је симптом смањења контрактилне функције миокарда, што смањује проток крви у срцу, што доводи до стазе крви у системској или плућној циркулацији. Претходне студије су показале да након инфаркта миокарда, велики број пацијената може изазвати или чак погоршати срчану инсуфицијенцију због већег утицаја ремоделирања миокарда на срчану контрактилност. Инфаркт миокарда са срчаном инсуфицијенцијом несумњиво повећава тежину лечења и угрожава прогнозу пацијената (47).

Многе студије су показале да пацијенти са инфарктом миокарда и срчаном инсуфицијенцијом не могу постићи побољшање симптома само конвенционалним медицинским методама (49). Бисопролол је блокатор бета1-адрено-рецептора, који се често користи у лечењу умерене или тешке, хроничне, стабилне срчане инсуфицијенције, коронарне болести срца и хипертензије (44). Бисопролол је широко коришћени бета-блокатор, чији је примарни механизам блокирање везе између адреналина и бета1 рецептора. Бисопролол је селективнији за β_1 рецепторе од метопролола и атенолола. Поред тога, поуздана ефикасност је постигнута у лечењу конгестивне срчане инсуфицијенције (49).

Реперфузијска повреда је акутно оштећење ткива које настаје изненада након што се реперфузија успостави преко зачепљене артерије која је васкуларизовала наведено ткиво. Патофизиолошки механизам који прати реперфузијону повреду заснива се на стварању слободних радикала који превазилазе физиолошку антиоксидативну заштиту организма, узрокујући оксидативни стрес који додатно оштећује миокард (50).

Удаљено периферно кондиционирање је поступак који изазива пролазну исхемију, прекидањем артеријског протока крви на периферном крвном суду, на једном делу васкуларног корита, што резултира производњом антиоксиданата од стране ткива изазваног исхемијом (50). Новоформирани антиоксиданси се преносе кроз циркулацију до других удаљених, исхемијом погођених органа и ткива, где учествују и неутралишу реактивне кисеоничничке групе и слободне радикале, штитећи их тако од реперфузионе

повреде (51). Концентрације одређених антиоксиданата који учествују у поменутој заштити су супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза, витамин Ц и малондиалдехид, а њихова концентрација се повећава након примене протокола периферног кондиционирања (52).

У нашем истраживању било је 111 пацијената мушког пола (69,4%) и 49 пацијената женског пола (30,6%). Највећи број пацијената је био гојазан (65,6%), са просечним индексом телесне масе $48,03 \pm 19,53$. Већина пацијената су били непушачи старости између 41 и 64 године. Најчешћа локализација инфаркта миокарда била је на доњем зиду, а већина пацијената је имала нормалан липидограм. Према студији из Норвешке постоји корелација са повећаном телесном масом и кардиоваскуларним обољењима. У овој популационој студији са више од 26.000 особа са директно измереним БМИ, гојазност је била јасан фактор ризика за акутни инфаркт миокарда (АИМ), а посебно за срчану инсуфицијенцију (СИ). Код СИ, виши БМИ раније у животу изгледа да повећава ризик чак и након што је урачунат тренутни БМИ. Резултати такође указују на то да промена тежине може бити повезана са повећаним ризиком и од АИМ и од СИ(53).

Аутори из Босне и Херцеговине су показали да анализа фактора ризика указује да су мушки пол, виши ниво триглицерида и виши ниво ЛДЛ-а код особа млађих од 45 година фактори ризика за акутни инфаркт миокарда (54). Прегледни рад иранских аутора показао је да је просечна старост почетка првог акутног инфаркта миокарда (АИМ) била 59,66 година код 112837 мушкараца и жена у Ирану. Резултати су показали да је просечна старост почетка АИМ у Ирану за мушкарце и жене била 58,78 и 64,19 година. Студија спроведена у Италији показала је просечну старост почетка АИМ од 63,1 и 73,1 године за мушкарце и жене. Такође, у Холандији је просечна старост пацијената са првим АИМ била $66,7 \pm 13,2$ године. Просечна старост првог АИМ је $64,2 \pm 12,7$ година за мушкарце и $71,6 \pm 12,8$ година за жене. Просечна старост од 71,8 година код жена у поређењу са 65,0 година код мушкараца је пријављена у САД (55).

Ово указује да када упоредимо наше резултате са резултатима других земаља просечна старост пацијената који доживе инфаркт миокарда је мало нижа, поготову када се преди са САД-еом. Обзиром да смо земља у развоју, ово треба схватити као потребу за бољом превенцијом кардиоваскуларних болести и ранијим откривањем фактора ризика. Студија из Сингапура је показала да постоји позитивна корелација између пушења и инфаркта миокарда, за разлику од неких студија које су показале да пушење има протективни ефекат(56). Интересантно је да је код нас већина пацијената имала непушачки статус.

Даље у резултатима уочавамо тренд нивоа ЦК-МБ-а пре, након, 24 сата, 48 сати и 72 сата након кондиционирања. Видимо да је највећа концентрација непосредно после периферног кондиционирања. Исто је и са нивоом тропонина. То је и логично јер је уствари највећа концентрација ових ензима непосредно након акутног инфаркта миокарда. Биомаркери који се користе за дијагностиковање инфаркта миокарда еволуирали су значајно током последњих 50 година. Променили су се од релативно неспецифичних биомаркера као што су аспартат аминотрансфераза, лактат дехидрогеназа, миоглобин и креатин киназа (СК) (и њена срчана изоформа СК-МВ) до веома осетљивих и

специфичних тестова срчаног тропонина(57). Тропонин је регулаторни протеин унутар мишићних ћелија који је укључен у интеракцију актинских и миозинских контрактилних протеина. Доступни су тестови за тропонин И и тропонин Т. Срчани тропонин И се налази само у срчаном ткиву, док се срчани тропонин Т експресује у веома малој мери у скелетним мишићима. Доступно је неколико тестова за тропонин, а нивои се не могу упоређивати у различитим тестовима. Старији тестови би могли да детектују повишење тропонина у року од 3 до 4 сата од повреде миокарда и достижу врхунац након 24 сата. Новији високо осетљиви тестови раније детектују повишење тропонина и разликују се у зависности од теста. Многе препоруке засноване на старијим тестовима препоручују поновљено мерење тропонина након 6 до 12 сати, али сада постоји неколико стратегија са поновљеним мерењем већ након 2 сата. Креатин киназа је цитосолни протеин који учествује у транспорту митохондријалног фосфата. Креатин киназа (СК) постоји у три различите димерске конфигурације (ММ, МБ, ББ) два КК изоензима, М и Б. Пре свеопште присутне употребе тропонина у дијагностици акутног коронарног синдрома, СК-МБ је био главни срчани ензим за дијагнозу инфаркта миокарда(58).

Највећа СТ елевација се уочава пре периферног кондиционирања. Урађен ултразвук срца је показао да у свих пет случајева (пре ПЦИ, након, након месец дана, након 6 месеци и након годину дана) хипокинезија је била најчешћа дијагноза. Након претрпљеног акутног инфаркта миокарда, уобичајено је откривање регионалних абнормалности покретљивости зида леве коморе ехокардиографијом, а скоринг покретљивости зида се рутински користи за дефинисање и квантификацију подручја хипокинезије у захваћеном миокарду. Индекс скора покретљивости зида нумерички сумира просечне резултате за све сегменте леве коморе у један параметар (59). Хипокинезија показује смањену контрактилност, што је уобичајно након инфаркта миокарда.

Највећи квалитет живота измерен према скали имали су пацијенти годину дана након периферног кондиционирања односно годину дана након инфаркта миокарда. То је очекиван резултат јер је годину дана довољан период да се пацијент опорави од болести. Најмања вредност је била пре кондиционирања што се уклапа у остатак (60). Скала која је коришћена има 14 питања од којих су 10 питања везана за физичко а 4 питања везана за емотивно здравље. Одговори се рангирају од 0 до 3. Максималан број поена је 42, а код нас је био просечно 31, 94 (61).

Холестерол је био највиши пре кондиционирања, односно у периоду инфаркта миокарда а просечно најнижи месец дана након њега. То се може објаснити тиме што пацијенти добију терапију и након тога се најчешће и контролишу, док годину дана након свега су те контрола мало ређе. Нивои ХДЛ, ЛДЛ и триглицерида се такође уклапају у ову теорију. ХДЛ холестерол је најнижи у периоду инфаркта док су друга два тада највиша. Са применом терапије коригује се и ниво холестерола и триглицерида. Досадашње студије су показале да је овакав однос триглицерида и холестерола погодан за настанак инфаркта миокарда, и да висок ниво лошег холестерола треба обавезно лечити, прво дијетом а затим и лековима (62,63).

Ниво леукоцита је највиши пре периферног кондиционирања односно у периоду инфаркта миокарда, док се касније постепено смањује. Леукоцити су чувари имуног система. Различите класе мијелоидних и лимфоидних ћелија које обухватају леукоцитни репертоар препознају и елиминишу патогене и молекуларне обрасце који се сматрају опасним. Радећи заједно, леукоцити могу створити заштитни имунитет и заштитити домаћина од штете. Међутим, они такође могу допринети болести. Готово свака класа леукоцита је укључена у атеросклерозу и њене компликације, а њихово дејство није ни униформно нити хијерархијско. Неки леукоцити су атерогени, док су други атеропротективни; неки одржавају упалу након инфаркта миокарда, док је други решавају. (64).

Акутни инфаркт миокарда је једна од последица исхемијских болести и у свом патофизиолошком процесу има јасну инфламаторну укљученост: долази до повећања нуклеарног фактора κB (NF- κB) и нивоа проинфламаторних цитокина, а долази и до адхезије полиморфонуклеарних леукоцита. Такође долази до повећања броја леукоцита након појаве симптома исхемијске болести, а оно је много веће када постоје значајне повреде(65). Студија из Бразила је показала да је број леукоцита при пријему повезан са величином СТЕМИ процењеном помоћу AUC СК, AUC тропонина, СК пика и пика тропонина. Већи број леукоцита након 72 сата корелира са величином СТЕМИ мереном помоћу AUC СК, AUC СК-MB и СК пика. Број леукоцита нема везе са морталитетом или функцијом леве коморе (65).

Ниво ЦРП-а је такђе највећи у периоду инфаркта миокарда, а касније се бележи његов пад. Ц-реактивни протеин (CRP), реактант акутне фазе као маркер упале, показао се у корелацији са обимом срчаног оштећења у акутној фази инфаркта миокарда, по многим ауторима (66,67). Иако се генерално очекује да се упала након инфаркта миокарда не повуче након 2 до 4 недеље, може доћи до продужене инфламаторне фазе. Међутим, није познато да ли обим акутног срчаног оштећења утиче на резидуалне нивое високосензитивног (hs)CRP-а 1 месец након инфаркта миокарда. Упала ниског степена мерена hsCRP-ом најмање 1 месец након инфаркта миокарда заиста је утврђени предиктор рекурентних кардиоваскуларних догађаја. Недавно је показано да инхибиција IL-1 β канакинумабом код пацијената са повишеним hsCRP-ом најмање 1 месец након инфаркта миокарда побољшава исход (68).

Генерално код пацијената са акутним инфарктом миокарда (АИМ), ниво hs-CRP може одговарати обиму лезије коронарне артерије, величини подручја некрозе миокарда, ризику од поновног акутног коронарног синдрома, ризику од новонастале атријалне фибрилације, вентрикуларне тахикардије, декомпензације/развоја срчане инсуфицијенције и смрти. Мада знамо да је CRP маркер упале и неспецифичан је знак за многе акутне и хроничне болести које могу коегзистирати код пацијената са АИМ(69).

Просечан ниво хемоглобина је сличан код пацијената у свим фазама истраживања. Пре кондиционирања опажа се да је било пацијената са ниским нивоом хемоглобина. Хронична анемија има преваленцију од 11-40% код пацијената са акутним коронарним синдромом (АКС) (70,71). Обично је повезана са старијом животном доби и другим коморбидитетима као што су хронична болест бубрега, хипертензија, дијабетес мелитус,

периферна васкуларна болест и претходна историја инфаркта миокарда. Лечење ИМ употребом тромболитичке, антиромботске, антиромбоцитне терапије и процедура коронарне реваскуларизације повећава ризик од епизода крварења које могу изазвати анемију. Интравенске течности, лекови и задржавање течности код акутне срчане инсуфицијенције изазване ИМ повезани су са хемодилуцијом, што такође може допринети развоју ХАА. Анемија услед упале изазване исхемијским миокардом може довести до акутног пада хемоглобина (Hb) за 2-3 г/дл за један до два дана. Ово је посредовано фактором туморске некрозе алфа и сузбијеном еритропоезом(72,73).

Уреа у крви (BUN) и креатинин (Cr) су крајњи производи метаболизма азота код људи. То су мали молекули који се могу филтрирати из нефрона. Обично се 30-40% BUN реапсорбује из бубрежних тубула. Насупрот томе, Cr се не реапсорбује тако добро као BUN (74). BUN је важан параметар који одражава везу између стања бубрега пацијента, нивоа метаболизма протеина и нутритивног статуса . Многе студије су показале да су нивои урее уско повезани са морталитетом (75,76). Висок ниво BUN могао би бити користан предиктор сртности у болници код пацијената са акутним инфарктом миокарда по неким ауторима (77). Клинички, садржај Cr се често користи за откривање промена у функцији бубрега, што помаже у откривању бубрежне инсуфицијенције или побољшању бубрежне функције. Употребу Cr у клиничкој пракси поткрепљују налази студије Грејнцера и сарадника , који су известили да је Cr маркер бубрежне функције и утврдили везу између бубрежне дисфункције и повећане смртности код пацијената са акутним инфарктом миокарда (78). У нашим резултатима добили смо да су нивои урее и креатинина највиши у периоду инфаркта миокарда а касније бележе пад. Као што смо навели по многим студијама они су предиктори исхода код инфаркта миокарда.

Ниво гликемије је такође највећи у време инфаркта миокарда, касније су ниже вредности. Просечно је 9 ммол/л односно 162 мг по дл. Акутна хипергликемија се дефинише као пролазно повећање нивоа глукозе у плазми (ПГЛ) и чест је налаз код дијабетичара и недијабетичара примљених због акутног инфаркта миокарда (АИМ). У ствари, иако хипергликемија има већу преваленцију код дијабетичара, само 20–25% пацијената са хипергликемијским АИМ има познату историју дијабетеса (79.). Упркос томе што је акутна хипергликемија често стање, у литератури не постоје јединствене и универзално прихваћене граничне вредности. Стога се њена преваленција креће од 20 до 50% пацијената са акутним инфарктом миокарда, у зависности од дефиниције. У неким кохортама пацијената без дијабетеса, забележена је још већа варијабилност са преваленцијом хипергликемије у распону од 3% до 71% ., иако око 31% пацијената без дијабетеса који се јављају са високим ПГЛ касније открива недијагностиковани дијабетес (80). Примењујући граничну вредност од >110 мг/дл, Косибород и др. су у великој кохорти од око 140.000 старијих пацијената хоспитализованих због акутног инфаркта миокарда открили да је 50% патило од акутне хипергликемије (81). Насупрот томе, Америчко удружење за срце о хипергликемији и акутном коронарном синдрому предложила је горњу границу за пријем „случајног нивоа глукозе“ од 140 мг/дл, јер су веће вредности биле повезане са вишим морталитетом у року од 30 дана и годину дана (81). Хипотеза да висок ПГЛ у условима акутног инфаркта миокарда предвиђа краткорочни и дугорочни морталитет, без обзира на историју дијабетеса мелитуса (ДМ), поткрепљена је неколико доказа током последње две деценије (82,83). Штавише,

хипергликемија је такође повезана са добро познатим негативним прогностичким предикторима, као што су инфаркт предњег зида, вишесудна коронарна артеријска болест, атријална фибрилација, опсежнија миокардна некроза и лошија систолна функција леве коморе.

Нивои електролита (натријум, калијум, калцијум, магнезијум) нижи су у време инфаркта миокарда, док се касније њихове вредности постепено нормализују. Позната је веза између хипонатремије код пацијената са инфарктом миокарда (АИМ) са морталитетом и срчаном инсуфицијенцијом (84,85); већина студија је била фокусирана на хипонатремију до 72 сата од пријема, пацијенте са STEMI, и спроведене су у ери пре перкутане интервенције (ПЦИ). Узрок хипонатремије код пацијената са АИМ није разјашњен. Вероватно је реч о мултифакторском феномену који укључује симпатички систем, каскаду ренин-ангиотензин-алдостерон и ослобађање вазопресина. Утицај хипонатремије на срчану функцију код ове популације пацијената остаје нејасан. Претпоставља се да низак ниво натријума може довести до смањења калцијумових канала у миоцитима што доводи до смањене контрактилности(84).

Научници из Индије пронашли су статистички значајно смањене нивое натријума и калијума код пацијената са акутним инфарктом миокарда. Стога, електролити попут натријума и калијума могли би се проценити код испитаника са акутним инфарктом миокарда, што ће пружити додатне информације у вези са лечењем, као и прогнозом. Међутим, потребна су даља истраживања како би се добили прецизнији резултати(86).

Из наших резултата уочавамо да је ниво АСТ јасно повишен у време инфаркта миокарда а да касније опада, исто али мање изражено уочава се са АЛТ-ом. Поред традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика, клиничке студије су указале на потенцијалну везу између болести јетре, првенствено неалкохолне масне болести јетре (НАМБЈ), и кардиоваскуларних болести (КВБ). НАМБЈ је сада прихваћена као хепатична манифестација метаболичког синдрома и повезана је са инсулинском резистенцијом, дијабетесом типа 2 и КВБ. (87,88).Пацијенти са НАМБЈ такође могу имати већу преваленцију субклиничке атеросклерозе, независно од утврђених кардиоваскуларних фактора ризика. За процену субклиничке атеросклерозе доступне су снажне неинвазивне процедуре, као што су мерење дебљине каротидне интима медије, дилатација посредована протоком у брахијалној артерији и артеријска крутост (89). Коришћењем коронарног снимања, као што је мултислајсна компјутеризована томографија, студије су такође показале да је НАМБЈ значајно повезана са калцификованим плаковима липидне језгре (90). Поред овога, повишење уобичајених маркера оштећења јетре [гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), алкална фосфатаза (АП) и билирубин] повезано је са ризиком од кардиоваскуларних болести (91).

Аутори из Немачке су закључили да старост и тропонин, али и класични ензими јетре АСТ и АЛТ, су значајно повезаниса стенозом дијаметра код пацијената са озбиљним инфарктом миокарда који су подвргнути перкутанној интервенцији коронарних артерија (ПЦИ). Ово доприноси предложеној блиској вези између јетре и кардиоваскуларних болести (КВБ), посебно код метаболичког синдрома. (88).

Иначе, највећи проценат наших пацијената (62%) се лечио три дана у коронарној јединици након инфаркта миокарда. То се углавном поклапа са дугим истраживањима где су добили да је просек у Интензивној нези један до два дана (92).

Статистичком анализом, посматрали смо да ли има статистички значајне разлике у нивоу ЦК-МБ код пацијената без дијабетеса у групи са периферним кондиционирањем и без њега. Добили смо да постоји статистички значајна разлика и то, непосредно после перкутане коронарне интервенције, 24 сата, 48 сати као и 72 сата након ње. Резултати нам указују да периферно кондиционирање смањује реперфузиону повреду код ове групе пацијената, на шта указује нижи ниво ЦК-МБ-а. Креатин киназа-МБ (КК-МБ) је клинички признат биомаркер за откривање оштећења миокарда. Углавном је присутан у ткиву миокарда; када ћелије миокарда доживе исхемију или некрозу, КК-МБ се ослобађа у крв, што резултира повишеним индексом КК-МБ у серуму(93). Код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 не постоји статистички значајне разлике.

Даље смо посматрали да ли има статистички значајне разлике у нивоу тропонина код пацијената без дијабетеса у групи са периферним кондиционирањем и без њега. Постоји статистички значајна разлика непосредно након перкутане коронарне интервенције, 24 сата и 48 сати након ње. Група са периферним кондиционирањем има значајно нижи ниво тропонина, што значи да је смањена реперфузиона повреда. Једина главна употреба тестова тропонина је за дијагнозу или искључивање акутног инфаркта миокарда у одељењу за хитне случајеве. Само 5–10% људи који се процењују на крају се потврди да имају инфаркт миокарда. Тропонин се стога углавном користи у одељењу за хитне случајеве као „тест за искључивање“. Ниска концентрација тропонина приликом прегледа са малим променама током периода од 1–3 сата пружа најбоље стопе искључивања. Граничне вредности специфичне за пол препоручују се за употребу и од стране Четврте универзалне дефиниције инфаркта миокарда и тренутних смерница Националне фондације за срце Аустралије и Кардиолошког друштва Аустралије и Новог Зеланда. Коришћење ових различитих граничних вредности повећало је дијагнозу акутног коронарног синдрома код жена. (94). Код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 не постоји статистички значајне разлике.

Након статистичке анализе уочено је да нема статистички значајне разлике у ЕКГ-у код пацијената без и са периферним кондиционирањем (то се односи и на пацијенте са дијабетесом као и без њега).

Даље је уочено да постоји статистички значајна разлика у квалитету живота код пацијената без дијабетеса у групи са периферним кондиционирањем и без њега. Уочено је да месец дана након перкутане коронарне интервенције, 6 месеци и годину дана након исте је квалитет живота већи у групи са периферним кондиционирањем. То значи да се у се пацијенти боље осећали и физички и емотивно, обзиром да ова скала има ове две подгрупе симптома (95).

Интересантно је да смо у групи пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 добили другачије резултате. У овој групи је квалитет живота бољи код пацијената без периферног

кондиционирања у односу на групу са периферним кондиционирањем. То указује да постојање самог дијабетеса вероватно утиче на квалитет живота те да ни кондиционирање не може то да промени.

Наредном статистичком анализом уочено је да је у групи пацијената без дијабетеса већи ниво сатурације кисеоником крви, у групи са периферним кондиционирањем него без њега. Засићење кисеоником је суштински елемент у лечењу и разумевању неге пацијената. Кисеоник је строго регулисан у телу јер хипоксемија може довести до многих акутних нежељених ефеката на појединачне органске системе. То укључује мозак, срце и бубреге. Засићење кисеоником мери колико је хемоглобина везано за кисеоник у поређењу са колико хемоглобина остаје невезано. На молекуларном нивоу, хемоглобин се састоји од 4 глобуларне протеинске подјединице. Свака подјединица је повезана са хем групом. Сваки молекул хемоглобина потом има 4 места за везивање хема која су лако доступна за везивање кисеоника. Стога, хемоглобин може да носи до 4 молекула кисеоника током транспорта кисеоника у крви. Због критичне природе потрошње кисеоника у ткивима у телу, неопходно је пратити тренутну засићеност кисеоником. Пулсни оксиметар може да мери засићеност кисеоником. То је неинвазивни уређај који се поставља преко прста особе. Он мери светлосне таласне дужине како би се одредио однос тренутних нивоа оксигенисаног хемоглобина и деоксигенисаног хемоглобина. Употреба пулсне оксиметрије постала је стандард неге у медицини. Често се сматра петим виталним знаком (96). И у светлу ових чињеница закључујемо да периферно кондиционирање смањујући реперфузиону повреду побољшава сатурацију.

Код пацијената са дијабетесом смо добили супротне резултате, односно ниво сатурације је у једном моменту већи код пацијената без периферног кондиционирања.

Даљом анализом података уочавамо да у групи пацијената без дијабетеса, постоји значајно већи ниво ХДЛ холестерола код групе изложене периферном кондиционирању, док код групе са дијабетесом нема статистички значајне разлике. По многим студијама пораст ХДЛ холестерола је повезан са нижим процентом инфаркта миокарда. Закључујемо да периферно кондиционирање делује позитивно на све то. (97). ХДЛ холестерол, или холестерол липопротеина високе густине, често се назива „добрим“ холестеролом јер помаже у уклањању других облика холестерола из крвотока. Он хвата и транспортује холестерол липопротеина ниске густине (ЛДЛ), познат као „лош“ холестерол, до јетре ради разградње и уклањања из тела. Виши нивои ХДЛ холестерола повезани су са мањим ризиком од срчаних обољења и можданог удара. Одржавање здравих нивоа ХДЛ-а може помоћи у заштити од накупљања плака у артеријама, чиме се побољшава целокупно кардиоваскуларно здравље (97).

Даљом анализом уочавамо да је ниво ЛДЛ холестерола значајно нижи код пацијената изложеним периферном кондиционирању. Атеросклероза почиње рано у животу и развија се полако током деценија пре него што изненада доведе до клиничке болести (нпр. инфаркт миокарда и атеросклеротска кардиоваскуларна болест) касније у животу. Улога ЛДЛ холестерола као централне покретачке силе овог процеса заснива се на доказима који се крећу од експерименталних доказа у студијама на животињама до епидемиолошких повезаности у кохортним студијама, непристрасних генетских доказа из

моногенских и полигенских људских поремећаја и рандомизованих доказа о смањењу ЛДЛ холестерола.Из тог разлога, ЛДЛ холестерол остаје примарни циљ лечења у свим главним смерницама за примарну и секундарну превенцију (98,99).

Даљом анализом података уочено је да је ниво триглицерида значајно нижи након периферног кондиционирања и у групи пацијената са дијабетесом као и без њега. Епидемиолошке, и друге студије подржавају хипотезу да су високи нивои триглицерида у крви, без обзира на стање гладовања, независно повезани са повећаним ризиком од атеросклеротске кардиоваскуларне болести и акутног инфаркта миокарда (ИМ). Атерогени ефекат триглицерида могао би бити углавном узрокован остацима обогаћеним холестеролом. Други основни механизми за повећани ризик укључују прекомерно ослобађање слободних масних киселина, производњу проинфламаторних цитокина, факторе згрушавања и стварање тромба. Студије из стварног света, као што је велико Национално истраживање здравља и исхране, сугерисале су да је хипертриглицеридемија честа међу одраслима (26%), чак и међу корисницима статина, што значи да значајан број људи има резидуални кардиоваскуларни ризик упркос контроли ЛДЛ (100,101).

Ниво хемоглобина је значајно већи након периферног кондиционирања и групи са дијабетесом и без њега, стога, а и на основу предходних резултата је сатурација крви кисеоником је такође боља код ових пацијената. Инфаркт миокарда настаје услед неравнотеже између снабдевања и потреба за кисеоником угроженог миокарда. Пријављено је да је анемија присутна код 15% пацијената са акутним инфарктом миокарда (АИМ) и код 43% старијих пацијената са АИМ. Анемија има потенцијал да погорша исхемијски повреду миокарда код АИМ, како смањењем садржаја кисеоника у крви која се снабдева угрожени миокард, тако и повећањем потребе миокарда за кисеоником, што захтева већи срчани излаз како би се одржала адекватна системска испорука кисеоника. Стога се претпоставља да концентрације хемоглобина (Hb) при пријему утичу на прогнозу пацијената са инфарктом миокарда а вероватно и даље смањују проценат поновног јављања истог (102,103).

Статистичком анализом добили смо да код пацијената са дијабетесом ниво тромбоцита је значајно већи након периферног кондиционирања. Тромбоцити су безједарне, мале (2–4 μm), краткотрајне (7–10 дана) ћелије које циркулишу у крви, ослобађају се од мегакариоцита. Приближно се дневно производи 1011 тромбоцита, одржавајући број тромбоцита између $150\text{--}450 \times 10^9/\text{L}$ у крвотоку здраве особе. Тромбоцити имају суштинску функцију у тромбози. Ослобађање тромбоцита може покренути и ширити тромбозу након механичког стреса или повреде, оштећења ендотела и излагања колагену. Активација фактора коагулације и других ћелија, укључујући моноците, ћелије глатких мишића крвних судова (ВСМЦ), макрофаге и упаљени ендотел, додатно олакшава развој тромба (104).

Даљом анализом наших резултата уочили смо да је код пацијената са дијабетесом ниво креатинина значајно нижи у групи са периферним кондиционирањем. Креатинин (Cr) је открио француски хемичар Мишел Ежен Шевреј 1832. године док је истраживао састав скелетних мишића. Он је компоненту назвао „креатинин“, изведено од грчке речи *kreas*, што значи месо. Cr, хемијски познат као α -метил гванидиносирћетна киселина, је

супстанца која се у чистом стању појављује као беле кристалне честице. Има молекулску тежину од 113,1 далтона и понаша се као катјон у воденим растворима.

Он се константно производи као део нормалних мишићних ћелија, служећи као коначни производ метаболизма креатина (Crn) и фосфокреатина (PCrn) и уноса протеина из исхране, а елиминише се екстрареналном разградњом и излучивањем урином. Концентрација серумског креатинина (SCr) је најчешће коришћени клинички индикатор за процену брзине гломеруларне функције (GFR). Његова широка употреба заснива се на корелацији његове концентрације са прецизним мерењем GFR коришћењем клиренса супстанци попут инулина (златни стандард). Широка доступност, техничка једноставност и ниска цена мерења Cr доприносе његовој употреби у рутинској процени бубрежне функције (105).

Код пацијената без дијабетеса уочава се значајно мањи ниво гликемије, код пацијената изложеним периферном кондиционирању. Ниво калцијума је значајно виши и код пацијента са дијабетесом као и код пацијената без дијабетеса. Калцијум је истакнути молекул у телу који учествује у многим биохемијским процесима. Овај минерал је неопходан за правилну срчану функцију, структурни интегритет костију, мишићну контракцију и делује као ензимски сигнал у биохемијским путевима. Калцијум је строго регулисан паратиroidним хормоном (ПТХ), калцитонином и калцитриолом, који регулишу ниво калцијума у серуму. Калцијум се мора уносити ендогено, а апсорпција у гастроинтестиналном систему је под утицајем хормона ПТХ и калцитриола (1,25-дихидроксивитамин Д) (106). У нашим резултатима је ниво магнезијума пак значајно нижи, код пацијената који немају дијабетес.

Даљом анализом података уочено је да је ниво аспартат аминотрансферазе (АСТ-а) значајно нижи након периферног кондиционирања у групи пацијената без дијабетеса. Јетра, која се налази у горњем десном квадранту тела и испод дијафрагме, одговорна је за неколико функција, укључујући примарну детоксикацију различитих метаболита, синтезу протеина и производњу дигестивних ензима. Јетра такође игра значајну улогу у метаболизму, регулацији црвених крвних зрнаца (еритроцита) и синтези и складиштењу глукозе. Типично, када се разматрају тестови функције јетре, дискусија укључује аланин аминотрансферазу (АЛТ), аспартат аминотрансферазу (АСТ), алкалну фосфатазу (АЛП), гама-глутамил трансферазу (ГГТ), 5'-нуклеотидазу, укупни билирубин, коњуговани (директни) билирубин, некоњуговани (индиректни) билирубин, протромбинско време (ПТ), међународни нормализовани однос (ИНР), лактат дехидрогеназу, укупне протеине, глобулине и албумин. Ови тестови могу помоћи у одређивању подручја оштећења јетре, а образац повишења може помоћи у организовању диференцијалне дијагнозе (107). У нашим резултатима ниво АЛТ-а је такође, значајно нижи након периферног кондиционирања.

Затим смо анализирали ниво ЦК-МБ-а у односу на зид срчаног мишића захваћеног инфарктом. Уочено је да је највиша концентрација када је упитању задњи доњи зид а најнижа када се ради о доњем зиду. Такође, закључено је да је код гојазних пацијената значајно виша концентрације ЦК-МБ-а. Највиша пак концентрација тропонина је уочена када је инфаркт на предњем зиду срчаног мишића.

5. Закључак

- Постоји статистички значајна разлика у нивоу ЦК-МБ-а у групи пацијената без дијабетеса са периферним кондиционирањем. Непосредно после перкутане коронарне интервенције, 24, 48 као и 72 сата након ње.
- Не постоји статистички значајна разлика у нивоу ЦК-МБ-а у групи пацијената са дијабетесом а да је спроведено периферно кондиционирање.
- Постоји статистички значајна разлика у нивоу тропонина код пацијената са дијабетесом непосредно након перкутане коронарне интервенције, 24 и 48 сати након ње. Група са периферним кондиционирањем има значајно нижи ниво тропонина, што значи да је смањена реперфузиона повреда.
- Не постоји статистички значајна разлика у нивоу тропонина у групи пацијената са дијабетесом а да је спроведено периферно кондиционирање.
- Нема статистички значајне разлике у ЕКГ-у код пацијената са и без периферним кондиционирањем (то се односи и на пацијенте са дијабетесом као и без њега). ЕКГ записом је праћено перзистирање елевације СТ сегмента и појава реперфузиних аритмија (брадикардија, брадиаритмиских поремећаја ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идивентрикуларног ритма одмах након реперфузије) као индикатора постојања реперфузионе повреде.
- Постоји статистички значајна разлика у квалитету живота код пацијената без дијабетеса у групи са периферним кондиционирањем и без њега. Уочено је да месец дана након перкутане коронарне интервенције, 6 месеци и годину дана након исте је квалитет живота већи у групи са периферним кондиционирањем (овај део се испитује преко упитника *HeartQol*, акоји има два дела емоционални аспект и физички, који се процењује кроз 14 питања са могућим одговорима “не”, “мало”, “прилично” и “изузетно” (20-21)).
- Постоји статистички значајна разлика у проценту сатурације крви кисеоником у групи која нема дијабетес. Уочено је да је у групи пацијената без дијабетеса већи ниво сатурације кисеоником крви, у групи са периферним кондиционирањем него без њега.
- У групи пацијената без дијабетеса, постоји статистички значајно већи ниво ХДЛ холестерола код групе изложене периферном кондиционирању, док код групе са дијабетесом нема статистички значајне разлике.
- У групи пацијената без дијабетеса, постоји статистички значајно нижи ниво ЛДЛ холестерола код групе изложене периферном кондиционирању, док код групе са дијабетесом нема статистички значајне разлике.
- Постоји статистички нижи ниво триглицерида након периферног кондиционирања и у групи пацијената са дијабетесом као и без њега.
- Ниво хемоглобина је статистички значајно већи након периферног кондиционирања и у групи са дијабетесом и без њега.
- Код пацијената са дијабетесом број тромбоцита је статистички значајно већи након периферног кондиционирања.

- Код пацијената са дијабетесом ниво креатинина је статистички значајно нижи у групи са периферним кондиционирањем
- Код пацијената без дијабетеса уочава се статистички значајно мањи ниво гликемије, код пацијената изложеним периферном кондиционирању.
- Ниво аспартат аминотрансферазе је статистички значајно нижи након периферног кондиционирања у групи пацијената без дијабетеса.
- Постоји статистички нижи ниво аланин аминитрансферазе након периферног кондиционирања и у групи пацијената са дијабетесом као и без њега.

6. Литература

1. Ojha N, Dhamoon AS. Myocardial Infarction. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
2. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol.* 1983;52(2):72A-81A.
3. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J., IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem.* 2017;63(1):73-81
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S., ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315
6. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, López-Sendón J, Montalescot G, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, Allegro J, Granger CB, Gurfinkel EP., GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2006;151(3):654-60.
7. Andric V, Zaric RZ, Andric D, Petrovic J, Davidovic G. Impact of peripheral conditioning on reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention in diabetic and non-diabetic STEMI patients. *Open Med (Wars).* 2025;20(1):20251175. doi: 10.1515/med-2025-1175.
8. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. [Updated 2023 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

9. Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabe-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(4):e3139.
10. Buijtendijk MFJ, Barnett P, van den Hoff MJB. Development of the human heart. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):7-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31778.
11. Sylva, M. , van den Hoff, M. J. , & Moorman, A. F. (2014). Development of the human heart. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164A, 1347–1371.
12. Arackal A, Alsayouri K. Histology, Heart. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545143/>
13. Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007;362(1484):1421-36.
14. Saremi F, Sánchez-Quintana D, Mori S, Muresian H, Spicer DE, Hassani C, Anderson RH. Fibrous Skeleton of the Heart: Anatomic Overview and Evaluation of Pathologic Conditions with CT and MR Imaging. *Radiographics.* 2017;37(5):1330-1351
15. Rehman I, Rehman A. Anatomy, Thorax, Heart. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470256/>
16. Ogobuiro I, Wehrle CJ, Tuma F. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 24, 2023. Anatomy, Thorax, Heart Coronary Arteries.
17. D Bogdanović. 2008. Anatomija grudnog koša. Savremena administracija
18. Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure. *Exp Cell Res.* 2017;360(1):12-18. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.052.
19. Gary D. Lopaschuk, Naranjan S. Dhalla. 2014. Cardiac Energy Metabolism in Health and Disease. Springer book.
20. Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochem Biophys.* 2015;72(3):865-7. doi: 10.1007/s12013-015-0553-4.
21. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):206. doi: 10.1186/s12872-023-03231-w.
22. Pollard TJ. The acute myocardial infarction. *Prim Care.* 2000;27(3):631-49;vi. doi: 10.1016/s0095-4543(05)70167-6.

23. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-95. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.011.
24. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med*. 2015;63(7):844-55. doi: 10.1097/JIM.0000000000000232.
25. Simms-Thomas F. Myocardial infarction. *Clin J Oncol Nurs*. 2000;4(3):141-2, 144.
26. Murrone A, Oliva F, Scotto di Uccio F, Gulizia MM, Gabrielli D, Colivicchi F. Timing di esecuzione della coronarografia in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST: commento alle linee guida ACC/AHA/SCAI 2021 [Timing of coronary angiography in non-ST-elevation acute coronary syndrome: comment to the 2021 ACC/AHA/SCAI guideline]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2022;23(5):316-318.
27. Ashby DT, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Coronary artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;56(1):83-102. doi: 10.1002/ccd.10209.
28. Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):193-209. doi: 10.1038/nrcardio.2016.5.
29. Takeishi, Y · Jalili, T · Ball, NA .Responses of cardiac protein kinase C isoforms to distinct pathological stimuli are differentially regulated. *Circ Res*. 1999; 85:264-271.
30. Giustino G, Dangas GD. Ischemia-reperfusion injury and ischemic post-conditioning in acute myocardial infarction: Lost in translation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(7):1068-1069. doi: 10.1002/ccd.27436.
31. Gerczuk PZ, Kloner RA. Protecting the heart from ischemia: an update on ischemic and pharmacologic conditioning. *Hosp Pract (1995)*. 2011;39(3):35-43. doi: 10.3810/hp.2011.08.577.
32. Ogrodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(1):40-54. doi: 10.2174/1389557515666151016125948
33. Roston TM, Chua D, Lum E, Krahn AD. Switching Between β -Blockers: An Empiric Tool for the Cardiovascular Practitioner. *Can J Cardiol*. 2019;35(4):539-543. doi: 10.1016/j.cjca.2019.01.013.
34. Schmitt VH, Hobohm L, Münzel T, Wenzel P, Gori T, Keller K. Impact of diabetes mellitus on mortality rates and outcomes in myocardial infarction. *Diabetes Metab*. 2021 Jul;47(4):101211. doi: 10.1016/j.diabet.2020.11.003.

35. Parichatikanond W, Duangrat R, Kurose H, Mangmool S. Regulation of β -Adrenergic Receptors in the Heart: A Review on Emerging Therapeutic Strategies for Heart Failure. *Cells*. 2024;13(20):1674. doi: 10.3390/cells13201674.
36. De Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New insights in cardiac β -adrenergic signaling during heart failure and aging. *Front. Pharmacol*. 2018;9:904. doi: 10.3389/fphar.2018.00904.
37. Song PS, Ahn KT, Kim MJ, Seong SW, Choi SW, Gwon HC, Hur SH, Rha SW, Yoon CH, Jeong MH, Jeong JO; KAMIR-NIH Investigators. Age-related difference in the impact of diabetes mellitus on all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Diabetes Metab*. 2022;48(4):101349. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101349.
38. Chakraborty S, Amgai B, Bandyopadhyay D, Patel N, Hajra A, Narasimhan B, Rai D, Aggarwal G, Ghosh RK, Yandrapalli S, Aronow WS, Fonarow GC, Naidu SS. Acute myocardial infarction in the young with diabetes mellitus- national inpatient sample study with sex-based difference in outcomes. *Int J Cardiol*. 2021;326:35-41. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.002.
39. Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand*. 2022;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
40. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179-189. doi: 10.1007/s10517-021-05191-7.
41. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc11-S062.
42. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L. The Utility of Exosomes in Diagnosis and Therapy of Diabetes Mellitus and Associated Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:756581. doi: 10.3389/fendo.2021.756581
43. Zeyfang A, Wernecke J, Bahrmann A. Diabetes Mellitus at an Elderly Age. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2023;131(1-02):24-32. doi: 10.1055/a-1946-3728.
44. Wang Y. The Efficacy and Safety of Bisoprolol in the Treatment of Myocardial Infarction with Cardiac Insufficiency. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:3098726. doi: 10.1155/2022/3098726.
45. Hara H, Takahashi K, Kogame N, Tomaniak M, Kerkmeijer LSM, Ono M, Kawashima H, Wang R, Gao C, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Neumann FJ, Plante S, Lemos Neto PA, Garg S, Jüni P, Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Serruys PW. Impact of Bleeding and Myocardial Infarction on Mortality in All-Coroner Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(9):e009177. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009177.

46. Kim H. S., Kang D. R., Kim I., Lee K., Jo H., Koh S. B. Comparison between urban and rural mortality in patients with acute myocardial infarction: a nationwide longitudinal cohort study in South Korea. *BMJ Open* . 2020;10(4, article e035501) doi: 10.1136/bmjopen-2019-035501.
47. Paradies V, Zheng H, Chan MHH, Chan MYY, Foo DC, Lee CW, Lim ST, Tan HC, Tan JWC, Tong KL, Wong AS, Wong PE, Yeo KK, Foo LL, Chua TS, Koh TH, Bulluck H, Hausenloy DJ. Impact of time of onset of symptom of ST-segment elevation myocardial infarction on 1-year rehospitalization for heart failure and mortality. *Am Heart J*. 2020;224:1-9. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.011.
48. Qu G., Chen F., Xu Q., He Z. Timing of continuous renal replacement therapy in patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction complicated with cardiac and renal insufficiency. *American Journal of Translational Research* . 2021;13(4):3418–3426
49. Shinohara M, Wada R, Yao S, Yano K, Akitsu K, Koike H, Kinoshita T, Yuzawa H, Suzuki T, Fujino T, Ikeda T. Comparison of the Transdermal Bisoprolol Patch with Oral Bisoprolol Fumarate Administration as a Therapeutic Agent for Idiopathic Frequent Premature Ventricular Contractions. *Int Heart J*. 2020;61(3):510-516. doi: 10.1536/ihj.19-643.
50. Shi X, Li Y, Wang Y, Ding T, Zhang X, Wu N. Pharmacological postconditioning with sappanone A ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury and mitochondrial dysfunction via AMPK-mediated mitochondrial quality control. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;427:115668.
51. Traverse JH, Swingen CM, Henry TD, Fox J, Wang YL, Chavez IJ, et al. Garberich RF.NHLBI-sponsored randomized trial of postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circ Res*. 2019;124(5):769–78.
52. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, Fuernau G, Sandri M, Mangner N, Linke A, Erbs S, Lurz P, Boudriot E, Mende M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3049-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehv463.
53. Janszky I, Romundstad P, Laugsand LE, Vatten LJ, Mukamal KJ, Mørkedal B. Weight and weight change and risk of acute myocardial infarction and heart failure - the HUNT Study. *J Intern Med*. 2016;280(3):312-22. doi: 10.1111/joim.12494.
54. Dzubur A, Gacic E, Mekic M. Comparison of Patients with Acute Myocardial Infarction According to Age. *Med Arch*. 2019 ;73(1):23-27. doi: 10.5455/medarh.2019.73.23-27.
55. Sharif Nia H, Sivarajan-Froelicher E, Haghdooost AA, Moosazadeh M, Huak-Chan Y, Farsavian AA, Nazari R, Yaghoobzadeh A, Goudarzian AH. The estimate of average age at the onset of acute myocardial infarction in Iran: A systematic review and meta-analysis study. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(5):225-232.

56. Sia CH, Ko J, Zheng H, Ho AF, Foo D, Foo LL, Lim PZ, Liew BW, Chai P, Yeo TC, Tan HC, Chua T, Chan MY, Tan JWC, Bulluck H, Hausenloy DJ. Association between smoking status and outcomes in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Sci Rep.* 2021;11(1):6466. doi: 10.1038/s41598-021-86003-w.
57. Beamish D, Maniuk T, Mukarram M, Thiruganasambandamoorthy V. Role of Creatine Kinase in the Troponin Era: A Systematic Review. *West J Emerg Med.* 2021;22(6):1291-1294. doi: 10.5811/westjem.2020.11.47709.
58. Basit H, Huecker MR. Myocardial Infarction Serum Markers. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532966/>
59. Savage ML, Hay K, Anderson B, Scalia G, Burstow D, Murdoch D, Ranasinghe I, Raffel OC. The Prognostic Value of Echocardiographic Wall Motion Score Index in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Crit Care Res Pract.* 2022;2022:8343785. doi: 10.1155/2022/8343785
60. De Smedt D, Clays E, Höfer S, Oldridge N, Kotseva K, Maggioni AP, Janssen B, De Bacquer D; EUROASPIRE Investigators. Validity and reliability of the HeartQoL questionnaire in a large sample of stable coronary patients: The EUROASPIRE IV Study of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(7):714-21. doi: 10.1177/2047487315604837.
61. Svavarsdóttir, M.H., Ingadottir, B., Oldridge, N.. Translation and evaluation of the HeartQoL in patients with coronary heart disease in Iceland. *Health Qual Life Outcomes.* 2023; 21: 84. <https://doi.org/10.1186/s12955-023-02161-7>
62. Kong L, Yang ZB, Chen XH, Quan XQ, Liu HT, Qiu AP. The causal relationship between triglycerides and myocardial infarction: A two-sample Mendelian randomization. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(37):e39595. doi: 10.1097/MD.00000000000039595.
63. Jia YP, Wang JM, Lyu JQ, Yang HH, Miao MY, Wang X, Wan ZX, Zheng Y, Qin LQ, Li FR, Chen GC. Triglyceride-rich lipoproteins cholesterol, 10-years atherosclerotic cardiovascular disease risk, and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Lipid Res.* 2024;65(11):100653. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100653.
64. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013;339(6116):161-6. doi: 10.1126/science.1230719.
65. Ferrari JP, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Gottschall CAM, Moreira DM. Correlation between leukocyte count and infarct size in ST segment elevation myocardial infarction. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1(1):e44-e48. doi: 10.5114/amsad.2016.60759.
66. Orn S, Manhenke C, Ueland T. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1180–1186.

67. Vanhaverbeke M, Veltman D, Pattyn N, De Crem N, Gillijns H, Cornelissen V, Janssens S, Sinnaeve PR. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up. *Clin Cardiol.* 2018;41(9):1201-1206. doi: 10.1002/clc.23017.
68. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836–843.
69. De Crem N, Gillijns H, Cornelissen V, Janssens S, Sinnaeve PR. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up. *Clin Cardiol.* 2018;41(9):1201-1206. doi: 10.1002/clc.23017
70. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. Anker SD, Voors A, Okonko D, et al. *Eur Heart J.* 2009;30:1331–1339. doi: 10.1093/eurheartj/ehp116
71. Padda J, Khalid K, Hitawala G, Batra N, Pokhriyal S, Mohan A, Cooper AC, Jean-Charles G. Acute Anemia and Myocardial Infarction. *Cureus.* 2021;13(8):e17096. doi: 10.7759/cureus.17096.
72. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. *Eur Heart J.* 2007;28:1193–1204. doi: 10.1093/eurheartj/ehm019.
73. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005 ;294(24):3108-16. doi: 10.1001/jama.294.24.3108.
74. Huang S, Guo N, Duan X, Zhou Q, Zhang Z, Luo L, Ge L. Association between the blood urea nitrogen to creatinine ratio and in-hospital mortality among patients with acute myocardial infarction: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med.* 2022;25(1):36. doi: 10.3892/etm.2022.11735.
75. Liu J, Sun LL, Wang J, Ji G. Blood urea nitrogen in the prediction of in-hospital mortality of patients with acute aortic dissection. *Cardiol J.* 2018;25:371–376. doi: 10.5603/CJ.a2017.0075.
76. Küçükceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S, Dündar ZD. The role of the BUN/albumin ratio in predicting mortality in COVID-19 patients in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021;48:33–37. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.090
77. Horiuchi Y, Aoki J, Tanabe K, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Ako J, Yasuda S, Noguchi T, Suwa S, et al. A high level of blood urea nitrogen is a significant predictor for in-hospital

mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int Heart J.* 2018;59:263–271. doi: 10.1536/ihj.17-009

78. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345–2353. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345

79. Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E., Ceriello A., Isley W., Mazzone T., Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation.* 2008;117:1610–1619. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188629.

80. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2012;76:563–571. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1376.

81. Kosiborod M., Rathore S.S., Inzucchi S.E., Masoudi F.A., Wang Y., Havranek E.P., Krumholz H.M. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;111:3078–3086. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517839

82. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., Bellomo R., Cook D., Dodek P., Henderson W.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1283–1297. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.

83. Goldberg R.J., Kramer D.G., Lessard D., Yarzebski J., Gore J.M. Serum glucose levels and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction without prior diabetes: A community-wide perspective. *Coron. Artery Dis.* 2007;18:125–131. doi: 10.1097/01.mca.0000236291.79306.98.

84. Cordova Sanchez A, Bhuta K, Shmorgon G, Angeloni N, Murphy R, Chaudhuri D. The association of hyponatremia and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 ;22(1):276. doi: 10.1186/s12872-022-02700-y.

85. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S. Prognostic importance of hyponatremia in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med.* 2004;117(4):242–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.03.022>.

86. Rathore V, Singh N, Kumar Mahat R. Electrolyte Imbalance in Patients of Acute Myocardial Infarction: A Study from Central India. *Journal of Medical Sciences and Clinical Research* 2018; 6:753-756. <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v6i5.117>

87. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50:1844–1850

88. Baars T, Neumann U, Jinawy M, Hendricks S, Sowa JP, Kälsch J, Riemenschneider M, Gerken G, Erbel R, Heider D, Canbay A. In Acute Myocardial Infarction Liver Parameters Are Associated With Stenosis Diameter. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2807. doi: 10.1097/MD.0000000000002807.
89. Ozturk K, Uygun A, Guler AK. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis* 2015; 240:380–386
90. Santos RD, Nasir K, Conceição RD. Hepatic steatosis is associated with a greater prevalence of coronary artery calcification in asymptomatic men. *Atherosclerosis* 2007; 194:517–519.
91. Masoudkabar F, Karbalai S, Vasheghani-Farahani A. The association of liver transaminase activity with presence and severity of premature coronary artery disease. *Angiology* 2011; 62:614–619
92. Shavadia, J, Chen, A, Fanaroff, A. et al. Intensive Care Utilization in Stable Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Rapid Reperfusion. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2019; 12 (8) 709–717.
93. Liu Y, Tang XL, Ni Y, Duan LZ, Jing FJ. Diagnostic value of the creatine kinase-MB/creatinine kinase and neutrophil/lymphocyte ratios in acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19(1):227. doi: 10.1186/s13019-024-02740-9.
94. Potter JM, Hickman PE, Cullen L. Troponins in myocardial infarction and injury. *Aust Prescr*. 2022 ;45(2):53-57. doi: 10.18773/austprescr.2022.006.
95. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/HeartQoL>
96. Hafen BB, Sharma S. Oxygen Saturation. 2022 Nov 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30247849.
97. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E,

Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.

98. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396(10263):1644-1652. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9.

99. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease:1, evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies—a consensus statement from the European Atherosclerosis SocietyConsensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72

100. PP Toth, S Fazio, ND Wong, M Hull, GA. NicholsRisk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: A review of real-world evidence. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 279-289

101. Zeller M, Chague F, Maza M, Bichat F, Cottin Y, Farnier M; RICO survey. Characteristics and prognosis of patients with elevated triglycerides in acute myocardial infarction: observational data from a large database over a 17-year period: High triglycerides in acute myocardial infarction. *J Clin Lipidol*. 2024;18(1):e38-e43. doi: 10.1016/j.jacl.2023.11.004.

102. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–54. doi: 10.1161/01.cir.76.1.142

103. Feng QZ, Zhao YS, Li YF. Effect of haemoglobin concentration on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and the factors related to haemoglobin. *BMC Res Notes*. 2011;4:142. doi: 10.1186/1756-0500-4-142.

104. Tyagi T, Jain K, Gu SX, Qiu M, Gu VW, Melchinger H, Rinder H, Martin KA, Gardiner EE, Lee AI, Ho Tang W, Hwa J. A guide to molecular and functional investigations of platelets to bridge basic and clinical sciences. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1(3):223-237. doi: 10.1038/s44161-022-00021-z.

105. Ávila M, Mora Sánchez MG, Bernal Amador AS, Paniagua R. The Metabolism of Creatinine and Its Usefulness to Evaluate Kidney Function and Body Composition in Clinical Practice. *Biomolecules*. 2025 ;15(1):41. doi: 10.3390/biom15010041.

106. Drake TM, Gupta V. Calcium. [Updated 2024 Jan 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557683/>.

107. Iluz-Freundlich D, Zhang M, Uhanova J, Minuk GY. The relative expression of hepatocellular and cholestatic liver enzymes in adult patients with liver disease. *Ann Hepatol.* 2020 ;19(2):204-208.

7. Библиографија

1. Andrić V, Simović S, Catović S, Davidović G. Carney syndrome: to be or **not** to be. *Acta. Endocrinologica (Buc)* 2017; 13 (3): 376-377.
2. Andric V, Zaric RZ, Andric D, Petrovic J, Davidovic G. Impact of peripheral conditioning on reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention in diabetic and non-diabetic STEMI patients. *Open Med (Wars)*. 2025;20(1):20251175. doi: 10.1515/med-2025-1175.
3. Živković Zarić R, Zarić M, Protrka S, Andrić V, Arsenijević N, Čanović P, Mladenović V, Jakovljević S, Adamović M, Glišić M. Treatment and Outcomes of COVID-19 Infection in Pregnant Women: Systematic Review of Cases Reported in Europe. *J Clin Med*. 2025;14(11):3743. doi: 10.3390/jcm14113743.

8. Биографија

Вељко М.Андрић, рођен 1984. године у Рашки, где и данас живи. Основну и средњу школу (Гимназија, природно-математички смер) завршио у Рашки као носилац Вукове дипломе. Уписао медицински факултет Универзитета у Београду школске 2003/2004 године и завршио 2009.године. По завршетку факултета завршио је приправнички стаж и положио државни испит. Волонтирао је у периоду од 9 месеци на Интерном одељењу у Општој болници Нови Пазар у току 2010. године. Уписао докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, смер Клиничка и експериментална Интерна медицина, ужа област кардиологија школске 2010/2011. године.

Од 2012. године је запослен у Дому здравља „Рашка“. Уписао специјализацију из Интерне медицине 2016. године на Медицинском факултету у Београду и положио специјалистички испит 2021.године са одличном (5) оценом. Ради на интернистичком стационару у Дому Здравља у Рашки. Говори Енглески језик. Ожењен, отац троје деце.

Учествовао на више стручних конгреса у земљи и иностранству. Аутор неколико научних радова из области кардиологије у престижним иностраним часописима.

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вељко Андрић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом: “УТИЦАЈ ПЕРИФЕРНОГ КОНДИЦИОНИРАЊА НА РЕПЕРФУЗИОНУ ПОВРЕДУ ПОСЛЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА И БЕЗ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ ТИП 2” и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам¹

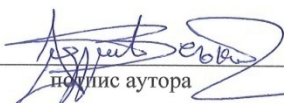
припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

¹Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 19.09.2025. године,


попис аутора

²Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом: “УТИЦАЈ ПЕРИФЕРНОГ КОНДИЦИОНИРАЊА НА РЕПЕРФУЗИОНУ ПОВРЕДУ ПОСЛЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА И БЕЗ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ ТИП 2” представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође *потврђујем*:

- да сам *једини* ауторнаведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

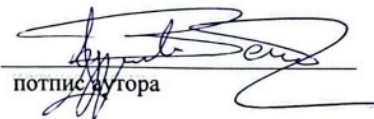
У Крагујевцу, 19.09.2025. године,


попис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
„УТИЦАЈ ПЕРИФЕРНОГ КОНДИЦИОНИРАЊА НА РЕПЕРФУЗИОНУ ПОВРЕДУ ПОСЛЕ
ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА И БЕЗ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ
ТИП 2^а“ истоветне.

У Kragujevcu, 19.09.2025.године,


потпис аутора