

ЦРНОГОРСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ
ГЛАСНИК ОДЈЕЉЕЊА ПРИРОДНИХ НАУКА, 25, 2022.

ЧЕРНОГОРСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК И ИСКУССТВ
ГЛАСНИК ОТДЕЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК, 25, 2022

THE MONTENEGRIN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS
PROCEEDINGS OF THE SECTION OF NATURAL SCIENCES, 25, 2022

UDK 612.17:616.12-07

*Goran Nikolić**

INTERVENTNA KARDIOLOGIJA: GRANA MEDICINE KOJA TRAJE I NAPREDUJE

PREDGOVOR

Gdje je mjesto interventne kardiologije u medicini i kuda ona ide? To su pitanja koja se stalno postavljaju pred sve oblasti nauke. Interventna kardiologija je zvanično ustanovljena kao dio kardiologije prije pola vijeka. Vi, koji ste rođeni u eri interventne kardiologije, doživljavate je kao dobro utemeljenu i organizovanu medicinsku supspecijalnost. Za vas je to jedna od popularnih djelova kardiologije. Popularna je u zajednici koja visoko cijeni i poštuje njene rezultate. Nažalost, manje je popularna kao profesionalno opredjeljenje mladih ljekara jer zahtijeva mnogo rada i odricanja koje se ne traži u drugim kardiološkim disciplinama. Međutim, za nas koji smo već bili u medicini i kardiologiji prije nego što je interventna kardiologija uopšte postojala i bili svjedoci njenog rođenja, djetinjstva i adolescencije, interventna kardiologija je samo trenutak u vremenu. Trenutno nam se čini, prilično samouvjereno, da uspješno liječimo bolest koronarnih arterija adekvatnim i bezbjednim brzim endovaskularnim intervencijama. Smatramo da uspješno vodimo liječenje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i hroničnim stanjima na koronarnim arterijama. Čini nam se da raspoložemo dobrim materijalima i instrumentima, da su nam rezultati liječenja izvrsni a pacijenti zadovoljni. Isto tako samouvjereno smo se osjećali i na početku ere interventne kardiologije kada smo od opreme imali samo balon-katetere. Da, tada je bilo mnogo neuspjeha, ali interventna kardiologija nikada ne bi procvjetala da nije bilo optimizma. Pogledajmo video-zapis našeg kolege, oca interventne kardiologije, Andreasa Gruentziga, doktora medicine, neposredno prije njegove

* Goran Nikolić, redovni član CANU

prerane smrti prije 30 godina. Šta možemo iz njega zaključiti danas? Gruentzig je vizionarski govorio da su balon-kateteri rješenje za mnoge situacije, ali i da nam treba puno više od toga ako želimo riješiti očigledne probleme koje praksa svakodnevno postavlja pred nas. U sljedećih desetak godina, poslije ovih Gruntzigovih vizionarskih riječi, bili smo svjedoci mnogih pokušaja inovacija koje se kreću od izvrsnosti do bizarnosti i ekscentričnosti [1]. U jednom trenutku se činilo da će laserska energija biti odličan alat za dejstvo na ateromski plak u krvnom sudu. Sve vrste lasera su se u praksi pokazale nedovoljno efikasnim, nedovoljno bezbjednim i ekonomski neopravdanim uprkos početnom entuzijazmu koje je njihovo uvođenje u kliničku praksu izazvalo. Ista sudbina našla je razne vrste instrumenata za „sječenje“ i „struganje“ ateromskih plakova, katetera sa „vrućim“ vrhovima, instrumenata za zamrzavanje, upotrebu brahiterapije u koronarnim intervencijama i slično. Intervencije na perifernim arterijama slijedile su sličan put. Iako su se pojavile prije koronarnih intervencija, ove su tehnike sporije evoluirale. Vjerovatno je razlog tome disproporcija u potrebama za perifernim interventnim procedurama i intervencijama na srcu. Incidenca bolesnika sa ishemičnom bolesti srca je mnogo veća od incidence bolesnika sa ishemičnom bolesti ekstremiteta. Interesovanje zajednice i industrije je uvijek na strani većeg broja bolesnika. Taj podatak daje medijski, menadžerski i finansijski ekskluzivitet koji značajno utiče na brzinu i stepen razvoja jedne medicinske discipline. Zaostajala je i sposobnost izvođenja minimalno invazivnih postupaka na srcu van koronarnih arterija. Krajem 1980-ih, Alain Cribier predstavio je ideju balonske dilatacije aortnog zaliska [2]. Tek petnaest godina kasnije ugradio je prvi aortni zalistak transkateterskim endovaskularnim pristupom. Prođe neko vrijeme dok ideje ne postanu realnost.

U početku ere interventne kardiologije bilo je mnogo poteškoća. Neke su riješene, a rješenja za neke od njih su otvorila nova pitanja uvodeći nove nedoumice. Koji su problemi sa kojima se danas suočavamo i kako će im se pristupiti u budućnosti? Najuspješnija koronarna intervencija, koja se rutinski u kliničkoj praksi izvodi danas, prema konsenzusu mnogih autora, jeste mehanička reperfuzija u akutnom infarktu miokarda. Učiniti ovu tehnologiju široko dostupnom i dalje je izazov jer, iako je to moguće, najšira dostupnost ovoj intervenciji u vremenskim karakteristikama 24/7/365 u optimalnom vremenskom intervalu od nastanka bolesti, i u najrazvijenijim geografskim područjima nije ostvarena.

Inovacije poput potpore lijeve komore u kombinaciji s reperfuzijom srca zaslužuju dalja istraživanja.

Tehnike otvaranja hroničnih totalnih okluzija koronarnih arterija i lezije na bifurkacijama arterija su napredovale, ali još uvijek nemamo namjenske materijale i opremu za njih.

Iako je perkutana implantacija aortne valvule evoluirala brže nego što bi iko od nas mogao očekivati, dugoročni se rezultati još uvijek čekaju, a zamjene mitralnog i trikuspidalnog zaliska još su u početnim fazama kliničkog razvoja.

Periferne endovaskularne terapije djeluju spektakularno, ali zadovoljavajuća oprema za liječenje aneurizmi aorte još nije razvijena.

Problem kardiovaskularnih bolesti neće se riješiti samo razvojem terapijskih i farmakoloških metoda. Kada god govorimo o problemima kardiovaskularnih bolesti, ne treba zaboraviti ogroman značaj razvoja i organizacije svih oblika preventivnih metoda u kardiovaskularnim bolestima. To znači razvoj svih oblika preventivnih aktivnosti: primarnu prevenciju u borbi protiv bolesti prije nego što se klinički ispolji, sekundarnu prevenciju, rano otkrivanje i liječenje bolesti i tercijarnu prevenciju usmjerenu prema mjerama za smanjenje posljedica kardiovaskularnih oboljenja. Smatram da kada dođe vrijeme da uložena sredstva koja se angažuju u liječenju kardiovaskularnih bolesti budu ista kao ona koja su uložena u njihovu prevenciju, i kada konstatujemo smanjenje broja kardiovaskularnih bolesnika, možemo biti zadovoljni jer smo na pragu dobro organizovane kardiološke zaštite stanovništva. Problem ekspanzije kardiovaskularnih bolesti neće riješiti novi stentovi, nove hirurške tehnike ni farmakološki preparati nego efikasne dobro vođene i kontrolisane mjere preventivne zaštite stanovništva od kardiovaskularnih bolesti.

Skraćenice uobičajne u interventnoj kardiologiji koje se koriste u tekstu:

PTCA — perkutana koronarna angioplastika (dilatacija koronarne arterije balon-kateterom);

PCI — perkutana koronarna intervencija;

Primarna PCI — rekanalizacija arterije u akutnom infarktu srca;

IVUS — intravaskularni ultrazvuk;

FFR — rezerva frakcionisanog protoka;

OCT — optička koherentna tomografija;

DES (DES drug eluting stentovi) — stentovi koji su sadržali imunosupresive koji se lagano oslobađaju i emituju sa površine stenta;

TAVR (transcatheter aortic aortal replacement) — transkateterska zamjena aortne valvule.

UVOD

Interventna kardiologija je grana medicine i kardiologije koja počiva na liječenju bolesti srca i krvnih sudova, plasiranjem različitih interventnih katetera kroz krvne sudove (endovaskularno) i njihovim djelovanjem na mjestu oboljenja u krvnom sudu. Interventna kardiologija je razvijena na principima dijagnostičke kateterizacije srca i angiografije. U širokoj ekspanziji dijagnostičke kateterizacije i angiografije šezdesetih godina XX vijeka, utemenitelji metode

intreventne kardiologije bili su vođeni sljedećom vizionarskom idejom — „ako se dijagnostičkom intravaskularnom opremom dolazi do same patološke promjene u krvnom sudu, koja je uzrok oboljenja i ona vizualno prikazuje, zašto se posebnom opremom ne može djelovati na promjenu i korigovati njeni negativni hemodinamski efekti?“

Interventna kardiologija, koja se razvila posljednjih decenija, spada u minimalno invazivne medicinske intervencije. To su „operativni zahvati“ koji manjom mehaničkom traumom organizma koriguju nastale poremećaje sa istim rezultatima kao klasičana hirurška intervencija. Mnogi postupci u savremenoj medicini se definišu kao minimalno invazivna terapija. Jedan od puteva razvoja savremene medicine je favorizovanje razvoja minimalno invazivnih procedura liječenja. Zašto? U odnosu na klasične hirurške operacije minimalne invazivne terapijske intervencije nose manje komplikacija, imaju manje kontraindikacija, nema potrebe za opštom anestezijom, nose brži oporavak pacijenta i manju cijenu intervencije. Osnovni zahtjev koji jedna procedura minimalne invazivne terapije mora da ispuni da bi se poredila sa drugim metodama je njena efikasnost i bezbjednost. Da bi se dvije medicinske metode poredile, moraju biti isto efikasne i bezbjedne.

Te karakteristike čine ovu grupu intervencija vrlo popularnom kod pacijenata i u zajednici jer se pacijent poslije minimalno invazivne intervencije brzo vraća svojim poslovnim i društvenim obavezama. Početkom ere interventne kardiologije, ekonomski efekti bili su ubjedljivo na strani minimalno invazivnih intervencija u odnosu na hirurške intervencije. Danas to nije tako. Cijena jedne perkutane implantacije aortnog zaliska značajno je veća od cijene hirurške zamjene aortne valvule [3]. I pored toga interesovanje pacijenata za perkutane intervencije je sve veće. Ako postoji alternativa u liječenju klasičnom hirurškom pristupu, pacijenti ga po pravilu biraju. Već treću godinu poslije uvođenja perkutanih koronarnih intervencija (PCI) u kliničku praksu, njihov broj je prevazišao broj hirurških revaskularizacija srca, što je tada bila najčešća hirurška operacija u svijetu. Nova era je počela, koji su joj dometi?

Kardiovaskularne bolesti, sa epidemiološkog aspekta, najčešći su uzrok smrti u razvijenom svijetu. Vrh krive smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti je najveći u petoj deceniji života, bolest se češće javlja kod muškaraca. Stres je jedan od uzroka pojave kardiovaskularnih bolesti. Jedna od posljedica akutnog kardiovaskularnog događaja je značajno smanjenje fizičkih sposobnosti pacijenta. Svi faktori rizika, kao i epidemiološke karakteristike, kao da slikaju savremenog menadžera (hipertenzija, hiperlipidemija, latentni ili manifestni dijabet, gojaznost, nezdravi stilovi života). Zato je opšti društveni interes da se ova grupa bolesnika, u punom radnom i socijalnom naponu, što efikasnije medicinski tretira i što prije ponovo uključi u društvo sa što manje definitivnih oštećenja zdravlja. Ambiciozan cilj, da li je ostvariv?

RAZVOJ INTERVENTNE KARDIOLOGIJE

Razvoj i ekspanziju interventne kardiologije omogućio je razvoj kateterizacije srca i krvnih sudova koji je počeo krajem pedesetih godina XIX vijeka uvođenjem koronarografije u dijagnostiku srčanih oboljenja. Tokom dvije decenije koje su slijedile, razvijala se oprema za kateterizaciju i iskustva ljekara u njenom uspješnijem i bezbjednijem korišćenju. Interventna kardiologija je omogućena usavršavanjem dijagnostičkih katetera i stvaranjem teflonskih balon-katetera za liječenje posljedica ateroskleroze na krvnim sudovima. Kateteri na vrhu dobijaju „balon“ čijom se inflacijom mehanički djeluje na aterosklerotični plak. Prvu dilataciju suženja površne femoralne arterije opisala su dva interventna radiologa — Charles Dotter i Melvin Judkins, 1964. godine [4, 5]. U legendu je ušla Doterova vizionarska rečenica koju je izgovorio na kongresu čehoslovačkih radiologa 1963. kojom je otvorio polje interventne radiologije i kardiologije:

„The angiographic catheter can be more than a tool for passive means of diagnostic observation; used with imagination, it can become an important surgical instrument.“

Nastavljajući rad svojih prethodnika, uz sopstvena istraživanja, koja su uključivala nove konstrukcije efikasnih katetera sa balonom na svom vrhu, Andreas Gruentzig, švajcarski kardiolog, prvi je uradio perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (poznatu kao PTCA) 16. septembra 1977. u Univerzitetnoj klinici u Zürichu [6]. Metodologija, oprema i klinički rezultati intervencije predstavljeni su na sastanku Američkog udruženja za srce dva mjeseca kasnije, zapanjenoj publici kardiologa. Prvih godina primjene, PTCA je bila ograničena na pacijente sa pojedinačnim stenozama na koronarnim arterijama, sa dobro očuvanom funkcijom lijeve komore i pacijente sa stabilnom anginom otpornom na medikamentno liječenje. Dvadeset godina kasnije, PTCA se razvila u dobro kontrolisanu tehniku za revaskularizaciju miokarda kod pacijenata sa nestabilnom anginom, pacijenata sa akutnim infarktom srca, pacijenata sa višesudovnom bolešću koronarnih arterija i pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom lijeve srčane komore.

U prvim godinama koronarne angioplastike konstatovan je niz ozbiljnih komplikacija tokom izvođenja procedure. Komplikacije su nastajale iz dva razloga: nedostatak iskustva ljekara koji su vodili intervencije i nesavršenosti katetera i druge opreme neophodne za bezbjedno i tačno vođenje intervencije. Najčešće i najznačajnije komplikacije PTCA, sa kojima se i danas susrijeću i bore pacijenti i ljekari su: naglo zatvaranje krvnog suda tokom ili neposredno nakon intervencije, što je često zahtijevalo hitnu hiruršku operaciju, premošćavanje mjesta suženja/okluzije i disekcija tretiranog krvnog suda.

Vrlo ozbiljna kasna komplikacija koja je i danas prisutna u PCI je ponovno sužavanje krvnog suda (restenoza). Ona se javlja do 6 mjeseci poslije intrevencije

i konstatuje je se u čak 30% osoba koje su bile podvrgnute PCI. Ovo su bili ozbiljni razlozi da se razmatra odnos šteta–korist procedure u liječenju bolesnika sa ishemičnom bolesti srca. Na sreću, prevagnula je procjena da je korist uvedene intervencije velika i da joj ne treba ograničavati indikacije, nego raditi na boljoj kontroli i smanjenju komplikacija. Danas se čini da je to opredjeljenje bilo ispravno.

TRETIRANJE LEZIJA KORONARNIH ARTERIJA SA NEPOVOLJNOM ANATOMIJOM

Najveći izazov za interventnog kardiologa su lezije na koronarim arterijama koje uključuju koronarne bifurkacije i hronične totalne okluzije. Zašto? To su vrlo česti tipovi lezija, ne postoji precizno definisana strategija planiranja i izvođenja ovih intervencija, nema specifične opreme i rezultati liječenja su najlošiji kod ovih bolesnika.

Stenoze koje se lokalizuju na račvama koronarnih arterija u literaturi se definišu kao bifurkacione lezije. Randomizirana ispitivanja, u velikm serijama jasno su pokazala da je tehnika revaskularizacije s jednim stentom bolja od tehnike sa dva stenta [7]. Pokušan je razvoj namjenskih bifurkacijskih stentova. Randomizirana ispitivanja i dalje prikazuju razočaravajuće rezultate za proizvođače bifurkacionih stentova jer nijesu pokazali napredak u smanjenju broja neželjenih srčanih događaja u poređenju sa jednostavnom tehnikom s jednim stentom [8]. Budućnost bifurkacijskih stentova i dalje ostaje nejasna.

Najčešća nepovoljna anatomska lezija za primjenu PCI je hronična totalna okluzija. Hronična totalna okluzija je posljedica infarkta srca i kompletnog zatvaranja koronarne arterije. Prvo pitanje koje se postavlja u strategiji rješavanja totalne hronične okuzije je da li ima smisla pristupiti rekanalizaciji okludirane koronarne arterije u čijem području vaskularizacije je došlo do ireverzibilnih promjena na miocitima koji su trajno izgubili svoju funkcionalnu sposobnost. Postoji niz testova kojima se procjenjuje stanje ovog „uspavanog miokarda“, kako se naziva u literaturi, ali ostaje pitanje da li je on „uspavan“ ili definitivno zamijenjen ožiljnim tkivom i funkcionalno nepovratno uništen [9]. U svakom slučaju, mišljenja sam ako je okludirana arterija prečnika 2mm i više, treba pokušati rekanalizaciju u cilju prevencije razvoja srčane slabosti i potencijalnih aritmija kojima je generator u disfunkcionalnom dijelu miokarda.

Razvojem posebnih vodič sajli, poboljšanim antegradnim i retrogradnim tehnikama pristupa leziji i poboljšanim odabirom pacijenata, uspjeh rekanalizacije je povećan na 80%. Međutim, većina pacijenata (30%–50%) nijesu kandidati za PCI s obzirom na nepovoljnu anatomiju ili bi revaskularizacija bila nepotpuna zbog nepovoljne anatomije. Poboljšani uspjeh u liječenju hronične totalne okluzije zahtijevaće daljnji napredak u tehnologiji opreme, strategije intervencije

i pouzdanije dijagnostičke procjene reverzibilnosti uočenog poremećaja mortaliteta lijeve srčane komore.

Završni korak u tehnološkom napredovanju je stvaranje stenta koji je bioresorbibilan, tako da poslije intervencije ne ostaje trajno strano tijelo i zidu arterije, jer se resorbuje u periodu od 6 mjeseci poslije intervencije. Međutim, utvrđeno je da bioresorbibilni stent ima lošije hemodinamske osobine u poređenju sa stentovima koji oslobađaju farmakološki aktivne supstance sadašnje generacije. Dok se ne pojave podaci iz njihovih kliničkih ispitivanja, ostaje nejasno hoće li u potpunosti bioresorbibilni stentovi igrati bilo kakvu ulogu u koronarnim intervencijama [10].

PRIMARNE PCI KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM SRCA

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i ST-elevacijom i infarktom miokarda, PCI ne samo da redukuje simptome, već i značajno smanjuje procenat najtežih događaja, smrti i infarkta miokarda. Danas je primarna PCI u akutnom infarktu miokarda jedna od najkorisnijih intervencija u savremenoj medicini [11, 12]. Akutni infarkt miokarda nastaje kada se zatvori koronarna arterija i snabdjevanje miokarda padne ispod kritične granice. Posljedica kompletnog prekida krvotoka su poremećaji u miocitima. Oni se mogu manifestovati od smanjenja kontraktilnih sposobnosti, kojima se miociti brane od težih oštećenja, do njihove nekroze i destrukcije.

Primarna angioplastika u akutnom infarktu miokarda je metoda izbora u liječenju za većinu pacijenata sa nestabilnom anginom i infarktom miokarda [13]. Osnovna koncepcija, ove metode je što hitnije otvaranje okludirane koronarne arterije, i omoučavanje protoka kroz nju. Ovim se postiže da efekti ishemijske i započeti procesi nekroze srčanog mišića budu što kraći. To omogućava oporavak miokarda, smanjuje broj i obim komplikacija i vremenski redukuje proces rehabilitacije pacijenata.

Za dobro funkcionisanje službe za liječenje akutnog infarkta miokarda potrebno je obezbijediti sljedeće uslove: ranu i preciznu dijagnostiku oboljenja; brzi transport do kateterizacione laboratorije spremne da izvede intervenciju bez nepotrebnih zadržavanja na pojedinim medicinskim punktovima; obučene ekipe i matrijale za intervencije. Ključni faktor koji diktira ukupni uspjeh je vrijeme proteklo od nastanka infarkta do ponovnog uspostavljanja krvotoka u zahvaćenom koronarnom slivu. Najoptimalnije vrijeme je 120 minuta [14]. Ako pacijent stigne do angio sale poslije ovog vremena, ne treba odustati od intervencije. Ona se tada planira tokom hospitalizacije u cilju dijagnostike, procjene stanja i pravljenja strategije kompletne revaskularizacije miokarda. Poslije najviše šest sati od

nastanka simptoma infarkta srca invazivne metode liječenja se više ne računaju kao primarna PCI nego kao „odložena“ i „spasavajuća“ PCI.

INVAZIVNI HEMODINAMSKI TESTOVI KOJI SE KORISTE U EVALUACIJI LEZIJA KORONARNIH ARTERIJA

Angiografska slika koronarnih arterija je osnova za procjenu stenoza na koronarnim arterijama i strategiju PCI. Angiogram je „slika“ koja ne daje mogućnost uvida na uticaj stenozе u funkcionalnim karakteristikama koronarne cirkulacije. To je vrlo važna grupa parametara koja opredjeljuje tip revaskularizacije. Nije isto da li je nastao hemodinamski deficit blag bez prognostički ozbiljnih otećenja srca ili on ozbiljno redukuje koronarnu cirkulaciju. To se ne može procijeniti samo na osnovu morfologije lezije na krvnom sudu. Zato se u funkcionalnoj procjeni značaja koronarne lezije koriste testovi koronarne cirkulacije kada je to potrebno.

U dijagnostici ishemijske bolesti srca koristi se CT koronarografija. Ona je neinvazivna metoda prikaza koronarnih arterija, tako da se postavlja kao alternativa klasičnoj angiografskoj koronarografiji. Nažalost, i ova metoda kao i angiografska koronarografija spada u dijagnostičke metode koje koriste jonizujuće zračenje i sa aspekta ekoloških standarda ima ograničenja u primjeni. CT koronarografija ima svoje mjesto kod pojedinih pacijenata i pojedinih oboljenja koronarnih arterija. Danas se još uvijek tretira kao pomoćna dijagnostička metoda u dijagnostici ishemijske bolesti srca [15], dok koronarografija ostaje zlatni standard dijagnostike ishemijske bolesti srca.

Rezerva frakcionisanog protoka (FFR) je korisna metoda u procjeni hemodinamskog značaja stenozе koronarne arterije. FFR je odnos (količnik) pritiska u koronarnoj arteriji iza stenozе i pritiska u aorti u istom trenutku. Registruje se tokom maksimalne hiperemije, obično indukovane adenozinom. Mjeri se posebnim kateterom koji se plasira u koronarnu arteriju sa vrhom iza stenozе i koji je povezan sa aparatom za registraciju. Granični fiziološki odnos je 0,8. Ispod ove vrijednosti su patološke vrijednosti što znači da stenozа hemodinamski značajno redukuje protok krvi u koronarnoj arteriji i treba je tretirati [17].

IVUS (intravaskularni ultrazvuk) je optička metoda kojom se prikazuje slika unutrašnjosti krvnog suda dobijena ultrazvučnom tehnologijom. Kateter sa ultrazvučnom sondom na vrhu se uvodi u koronarnu arteriju, povezuje sa aparatom za ultrazvuk i vrši akvizicija slike.

IVUS je koristan u situacijama u kojima se angiografsko snimanje smatra nepouzdanim: prisustvo ostijalnih lezija, bifurkacijske lezije jer bočne grane koje se preklapaju prikrivaju leziju. Možda je najvažnija upotreba IVUS-a kao dodatak u vođenju prije i za vrijeme PCI. Da li je stenozа kompletno prekrivena stentom mnogo se preciznije može odrediti IVUS-om nego angiografski. Još teže je angiografski procijeniti da li je širina stenta odgovarajuća za krvni sud

u koji je plasiran [17]. Sve to može kompromitovati rezultate PCI. Nažalost, IVUS se ne koristi u svim angio salama prema prednostima koje donosi. Zašto? IVUS je skupa i vremenski zahtjevna procedura. Koristi se najmanje dva puta tokom intervencije a ponekad i nekoliko puta. To može značajno produžiti vrijeme intervencije što smanjuje broj pacijenta koji se mogu tretirati u angio sali. Menadžerski se procjenom prednosti/nedostataka IVUS-a njegova upotreba u angio salama često redukuje.

Optička koherentna tomografija (OCT) koristi rasipanje i apsorpciju infracrvene svjetlosti koju emituje i apsorbuje izvor na vrhu katetera. Kateter je povezan sa OCT uređajem koji generiše sliku [18]. Koristan je u analizi sastava plaka i pozicije ivica stenta prema u krvnom sudu. Ateromski plak se sastoji od masnih elemenata, makofaga, kolagena i vezivnog tkiva u različitom procentu. Veće prisustvo pojedinog sastavnog elementa plaka traži poseban tip PCI. Za tu procjenu se koristi OCT.

Ovo su dodatne metode kojima se omogućava bolje planiranje i kontrola PCI. Nedostatak je produžavanje vremena intervencije i povećanje troškova. Na vagi tih karakteristika teško je objektivno se opredijeliti koji tas je teži.

FARMAKOLOŠKA POTPORA PCI

Upotreba adekvatnih medikamenata u pripremi, vođenju i održavanju rezultata PCI je vrlo važan faktor u postizanju uspjeha perkutanih koronarnih intervencija. Bez adekvatne farmakološke potpore ukupni rezultati PCI su mnogo skromniji. Neki autori koji daju veliki značaj pravilnoj farmakološkoj podršci tvrde da je ona podjednako značajna kao dobar izbor procedure, pravilna tehnika intrevencije i odabir najadekvatnijih materijala za nju. Zašto je to tako? Sva-ko mehaničko dejstvo na endotel krvnih sudova izaziva njegovu traumu. Endotel se na traumu brani različitim odbrambenim mehanizmima zavisno od stepena traume. Najteži oblici traume krvnog suda izazivaju formiranje tromba na mjestu traume. Formiranje tromba i prekid cirkulacije u koronarnoj arteriji je neželjeni događaj, komplikacija koju treba kontrolisati. Proces tromboze se dobro može kontrolisati medikamentoznom antiagregacionom terapijom.

Postoje mnogi medikamenti koji se koriste u ove svrhe. Oni su svrstani u nekoliko grupa prema efikasnosti, farmakološkim osobinama i uslovima aplikacije.

Ranije isključivo korišćeni vaskularni pristup kroz femoralnu arteriju povezan je s krvarenjem na mjestu punkcije, posebno kada se u PCI koriste snažni antiagregacioni protokoli. Uvođenje pristupa kroz radijalnu arteriju rezultiralo je značajnim smanjenjem krvarenja u odnosu na femoralni pristup. To nije jedina prednost radijalnog pristupa koji je mnogo pogodniji za medicinski odnos prema pacijentu (nema potrebe za 24 sata mirovanja ni medicinski tretman poslije femoralne punkcije). Menadžerski daje veću slobodu i komfor. Pacijent je

odmah spreman za druge potrebne intervencije računajući i otpust iz bolnice. Rast broja radijalnog pristupa posljednjih godina bio je značajan jer je većina centara davala prednost ovom pristupu, a vjerovatno će mu i dalje rasti popularnost u budućnosti [19].

Antiagregacioni medikamenti su prema dejstvu i indikacijama za primjenu raspoređeni u grupe:

Aspirin je osnovni medikament koji ima antiagregaciona svojstva i koji smanjuje učestalost ishemijskih komplikacija nakon koronarne angioplastike. On je i osnovni, preventivni lijek u kontroli kardiovaskularnog incidenta i rutinski se koristi kod pacijenata starijih od 50 godina sa kardiovaskularnim rizikom. Većina pacijenata koji su kandidati za neku od PCI su dugo godina već na preventivnoj terapiji aspirinom.

Klopidogrel je antiagregacioni medikament sljedeće generacije. Efikasniji je od aspirina i koristi se u zaštiti pacijenata prije PCI (moguće je aplikovati ga efikasno i neposredno prije PCI, ali se najbolji efekti postižu ako se daje 24 sata prije intervencije). Sa aplikacijom klopidogrela se prema preporukama nastavlja do 6 mjeseci poslije intervencije jer je dokazano da je proces reparacije endotela krvnog suda poslije traume izazvane intervencijom završen za to vrijeme i ne postoji dalji rizik od tromboze.

Dvostruka antiagregaciona terapija aspirinom i klopidogrelom je standard u prevenciji tromboze tokom i neposredno poslije intervencije. Danas se umjesto klopidogrela koriste moćniji i brži agensi iz iste grupe, prasugrel i tikagrelor. Oni imaju snažnije antiagregaciono dejstvo, smanjenju rizika ishemijskih događaja, ali su povezani sa povećanim rizikom od krvarenja što im ograničava široku aplikaciju. Tikagrelor se zbog snažnog antiagregacionog dejstva preporučuje u kombinaciji s aspirinom kod pacijenata kod kojih se primjenjuje i primarna PCI zbog infarkta miokarda [20].

Treću grupu lijekova koji se koriste u cilju antiagregacione potpore PCI čini niskomolekularni heparin i njegovi derivati. Heparin je neophodan medikament za uspješno vođenje PCI. Primjenjuje se kod većine bolesnika 24 sata poslije intervencije. Osnovna komplikacija terapije heparinom je nekontrolisano krvarenje. Terapijska doza se kontrološe laboratorijskim testovima koji omogućavaju pravilno doziranje. Na taj način se postiže adekvatna antiagregaciona zaštita pacijenta bez rizika od krvarenja.

Četvrtu grupu antiagregacionih medikamenata čine inhibitori GP IIb/IIIa receptora na trombocitima. Za GP IIb/IIIa receptore se vezuje aktivirani fibrinogen u procesu zgrušavanja krvi. Fibrinogen se vezuje za GP IIb/IIIa receptore na trombocitima povezujući ih u jednu cjelinu. Tako se agregacijom trombocita i njihovom vezom pomoću GP IIb/III receptora i fibrina stvaraju trombi. Inhibitori GP IIb/IIIa receptora blokiraju mogućnost agregacije trombocita u trajanju

od 24 sata i na taj način onemogućavaju proces tromboze u cijelom organizmu za ovo vrijeme. Ne postoje antagonisti kojima se proces blokade GP IIb/III receptora može prekinuti. Ovo je ograničavajući faktor njihove šire terapijske primjene u blokadi tromboze. Na osnovu dosadašnjih brojnih ispitivanja inhibitori receptora GP IIb/IIIa daju se kod pacijenata sa prethodnom istorijom tromboze krvnih sudova i rizičnim PCI (duge višestruke lezije, dijabetičari) ili sa drugim kliničkim karakteristikama visokog rizika.

Farmakološka potpora je važan faktor u prevenciji, pripremi, vođenju PCI kao i kontroli uspjeha.

RAZVOJ OPREME ZA PERKUTANU KORONARNU ANGIOPLASTIKU

Prve intervencije na koronarnim arterijama izvođene su balon-kateterima koji su na mjesto stenoze u koronarnoj arteriji plasirani pomoću vodič katetera i koronarne žice vodilje. Oprema iz tog doba računajući i rendgensku opremu i opremu za monitoring stanja pacijenata je davno prevaziđena i zaboravljena. Ne vjerujem da bi danas neki ljekar koristio neki njen dio u svojoj praksi. Kako se razvijala oprema za PCI?

U početku se PCI izvodio balon-kateterima. Stentovi su uvedeni u upotrebu kasnije. Balon-kateteri su bili kruti i nepogodni za plasiranje kroz tortuozne i ateromatozne koronarne arterije. Nije postojala mogućnost „brze izmjene“ balon-katetera. Balon-kateteri su usavršavani prema različitim zahtjevima da bi se došlo do njihovih današnjih konstrukcija koje zadovoljavaju potrebe. Danas su balon-kateteri koji su ranije bili jedina oprema za PCI postali pomoćno sredstvo u PCI. Balon-kateteri se koriste za pripremu arterije za stent (predilataciju) ili za prilagođavanje stenta arterijskoj anatomiji (postdilatacija). Danas se rijetko koja PCI završava samo balon-dilatacijom bez implantacije stenta.

Važan dio opreme za PCI čine kateteri vodiči. Njihova uloga u PCI je da obezbijede pouzdan i nesmetan transport balon-katetera ili stenta od punkcijskog otvora na arteriji do ostijuma koronarne arterije. Ima ih različitih dimenzija i oblika. Izbor oblika vodič katetera zavisi od anatomskih karakteristika ostijuma koronarne arterije. Takođe, njihov izbor zavisi od strategije planirane intervencije i navike operatera.

Vodič žica je takođe važan dio opreme za PCI. Njena uloga je da se pozicionira u koronarnu arteriju iza mjesta lezije i omogući plasiranje balon-katetera ili stenta „preko nje“ na mjesto lezije.

Vodič kateteri i vodič žice su za laike pomoćni djelovi opreme za PCI. Profesionalci na njih gledaju drugačije. Ako vodič kateter i vodič žica na obave svoj dio posla u intervenciji, obično se ona prekida i ne dovodi se dokraja. PCI

procedura se završava neuspjehom. Na sreću, statistike pokazuju da je procenat uspješnosti svih PCI procedura 86% [21].

Koronarni stentovi su se razvijali od 1986. godine, kada su ga prvi put upotrijebili Sigwart and Puel [22]. Originalni stent, metalna mrežica oblika cilindra, napravljen je u cjelini od metala. Plasirao se u koronarnu arteriju na nosaču balonu, čijom je inflacijom dobijao definitivne dimenzije utiskivanjem u zid arterije. Brzo je konstatovan veliki procenat komplikacija, mahom restenoza na mjestu implantacije. Rješavanje ovog problema je podstaklo dalji tehnološki razvoj i usavršavanje do razvoja savremenih stentova. Savremeni DES stentovi (DES drug eluting stentovi — stentovi koji sadrže imunosupresive koji se lagano oslobađaju i emituju sa površine stenta). Njihovom pojavom metalni stentovi su potisnuti iz upotrebe. Najsavremeniji naučni radovi pokazuju da je moguće i drugačije sagledati rezultate koji ne daju uvijek prednost DES stentovima u odnosu na metalne stentove. Ne upuštajući se u arbitražu ovog, i 40 godina poslije prve implantacije metalnog stenta, još uvijek prisutnog problema, navodim izvor, veliku multicentričnu studiju koja ga aktuelizuje [23].

Potreba za DES stentovima nastala je zbog često konstatovane restenoze (ponovnog suženja koronarne arterije na mjestu gdje je rađena PCI. Ponovno sužavanje koronarne arterije poslije intervencije se javlja između 3 i 12 mjeseci nakon intervencije. Učestalost restenoze se kretala statistički do 30% svih PCI [24]. Ovako visok stepen neuspjeha intervencije je prijetio da je ozbiljno kompromituje.

Zašto nastaje restenoza koronarne arterije poslije PCI.

Restenoza ja odgovor zida arterije na mehaničku povredu nanесenu balon-katerom ili stentom. Povreda izaziva aktiviranje lanca biohumoralnih mehanizama koji na kraju dovode do proliferacije glatkih mišićnih ćelija arterijskog zida u cilju reparacije povrede. Početak proliferacije glatkih mišićnih ćelija konstatovan je 24 sata poslije povrede zida arterije balonom i nastavlja se do 3 mjeseca kasnije. Ovaj rast dovodi do razvoja neointimalnog zadebljanja, poznatog i kao neointimalna hiperplazija koja je uzrok pojave ponovnog suženja arterije [25].

Konstatovana restenoza se obično tretira ponovljenom PCI.

Ideja razvoja DES stentova je prevencija velikog procenta restenoza poslije PCI.

Šta su DES stentovi? To je metalni stent na čijoj površini je, preko nosećeg sloja od polimera, nanесen sloj imunosupresiva, farmakološki aktivne supstance. Imunosupresiv se lagano oslobađa, tokom dužeg vremeskog perioda oporavka arterijskog zida od povrede, i spečava diobe glatkih mišićnih ćelija a time i razvoj restenoze. Prva generacija DES stentova smanjila je učestalost ponovnih intervencija ciljnih lezija [26]. Nešto kasnije se razvijaju DES stentovi druge generacije koji imaju bolju kontrolu emisije imunosupresiva a time i veću efikasnost u kontroli restenoze poslije PCI.

NEKORONARNE INTERVENTNE KARDIOLOŠKE METODE

Koronarne interventne kardiološke metode su se prve razvile. Njihova široka primjenjivost kod raznih kliničkih oblika ishemijske bolesti srca i različitih grupa pacijenata, pouzdanost i efikasnost, povjerenje pacijenata doveli su do velike ekspanzije upotrebe ove metode koja i dalje traje. Svakako, u ovom nizu uzroka koji omogućavaju napredak metode treba pomenuti i broj bolesnika koji su kandidati za neku vrstu PCI. Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok obolijevanja i smrti u savremenom svijetu. To je razlog zašto je broj pacijenata veliki u salama za koronarne intervencije. Iskustva, kada je veliki broj pacijenata u tretmanu, brzo se nadograđuju a nova oprema brzo testira. To stvara uslove za ovako brz i eksplozivan razvoj interventne kardiologije.

Pored koronarnih interventnih metoda razvijene su i druge metode u okviru interventne kardiologije, koje se zasnivaju na endovaskularnim tehnikama a koje svakako treba pomenuti u ovakvom tekstu.

INTERVENCIJE KOD BOLESNIKA SA UROĐENIM SRČANIM MANAMA

Zatvaranje ASD (atrijalnog septum defekta) je interventna kardiološka metoda liječenja ove urođene srčane mane. Atrijalni septum defekt je srčana mana koja se dobro klinički podnosi, bolesnici su dugo bez tegoba koje bi tražile hitno liječenje. Potreba za korigovanjem ove mane leži u mogućnosti razvoja plućne hipertenzije u odraslom životnom dobu.

Metoda izbora u liječenju ove urođene srčane mane je perkutano zatvaranje ASD-a [27]. Izvodi se posebnom opremom kojom se plasira specijalni „zatvarač“ otvora na atrijalnom septumu izgleda „dugmeta za manžetnu košulje“. Na taj način se zatvara defekt u pretkomorskoj pregradi i koriguje hemodinamski deficit [28].

Urođena srčana mana koarktacija aorte, (CoA) se može liječiti metodama interventne kardiologije. Koarktacija aorte je uzrok srčane insuficijencije novorođenčadi i sekundarne hipertenzije kod adolescenata i odraslih. Operacija je zlatni standard u liječenju ove mane kod novorođenčadi, ali interventne endoluminalne metode su metoda izbora u liječenju koarktacije kod djece, adolescenata i odraslih [29]. Uvođenje „pokrivenih“ stentova učinilo je intervenciju sigurnijom. Bilo koji oblik liječenja CoA, hirurški ili endoluminalni, povezan je sa značajnim čestim komplikacijama od kojih je rekoarktacija aorte (ponovno suženje) najčešća. Zato se intervencije često ponavljaju poslije nekog vremena. Kod bolesnika sa rekoarktacijom poslije hirurške intervencije plasiranje stenta je metoda izbora u njenom liječenju [30].

Prolazni ductus arteriosus je urođena srčana mana koja se takođe može liječiti metodama interventne kardiologije. Kroz „nosač“ se plasira „košarica“ koja

ispunjava ductus, krvni sud, koji se nalazi između aorte i arterije pulmonalis i izaziva miješanje arterijske i venske krvi [31]. Na ovaj način se isključuje ductus arteriosus iz krvotoka i koriguje ova uređena srčana mana.

INTERVENCIJE NA SRČANIM ZALISCIMA

Prva endoluminalna intervencija na nekom srčanom zalisku urađena je 1982. godine u Bostonu [32] na valvuli arterije pulmonalis u liječenju urođene srčane mane, valularne stenoze arterije pulmonalis. Ova metoda se primjenjuje i danas. Zasniva se na dilataciji sužene valvule balon-kateterom. Nerazvijene komisure između kuspisa plućne vavule se mehanički, balon-kateterom separiraju. Pritisци krvi u plućnom vaskularnom sistemu su mali, što pogoduje dobrim rezultatima intervencije jer stvorena regurgitacija krvi iz arterije pulmonalis u desnu komoru, preko valvule, poslije njene djelimične destrukcije balonom na predstavlja novi hemodinamski problem. Zato je moguće samo proširiti otvor na valvuli arterije pulmonalis bez njene zamjene. Perkutana balon dilatacija valvule arterije pulmonalis je metoda izbora u liječenju ove urođene srčane mane.

Prvu zamjenu aortne valvule (transcatheter aortic avaluvar replacement TAVR) uradili su Cribier i kolege [33] 2002. godine. Metoda se izvodi endoluminalno, preko arterije femoralis. Plasira se kateter u kome se nalazi „spakovana“ biološka aortna valvula koja se pozicionira na aortnom ušću umjesto oboljele valvule. Procedura spada u „hibridne“ intervencije. Hibridne intrvencije izvode timovi ljekara različitih specijalnosti obučeni da prema razvoju situacije tokom intervencije mogu pribjeći „konverziji“ i planiranu interventnu edovaskularnu proceduru završiti kao klasičnu operaciju na otvorenom srcu.

TAVR je indikovana kod pacijenata sa oboljelim aortnim zaliskom koji imaju veliki hirurški rizik i kod kojih procjena životnog vijeka nije duža od 5 godina.

Ova procedura je našla svoje mjesto u vremenu produženja životnog vijeka u svijetu. Konstatuje se sve veći broj oboljelih od degenerativnih bolesti aortnog zaliska u podmaklom životnom dobu. U devetoj deceniji života rizik operacije na otvorenom srcu je veliki. Zato ima mjesta za primjenu manje rizične perkutane implantacije aortne valvule kod ovih bolesnika, koja će mu poboljšati kvalitet života u sljedećih nekoliko godina.

Procedura TAVR će se vjerovatno unapređivati tokom dolazećeg perioda. Koja su to poboljšanja koja se očekuju a definišu se u praksi? Kateter za plasiranje valvule mora biti tanji i savitljiviji. To će omogućiti sigurniji i bezbjedniji transport vještačke valvule na mjesto ugradnje. Ekspulzija i plasiranje valvule iz katetera nosača mora biti bolje vizuelno kontrolisano nego što je sada.

PERKUTANA IMPLANTACIJA MITRALNOG ZALISKA

Perkutana implantacija mitralnog zasliska je mnogo veći izazov nego implantacija aortnog zasliska. Aortni zalistak je sa mehaničke tačke sagledavanje njegove funkcije, jednostavan nepovratni ventil. Struja krvi koja se tokom sistole istisne iz lijeve komore u aortu, u diastoli se pokrene prema lijevoj komori i uzrokuje mehanički zatvaranje aortnog ušća. Za dobru funkciju mitralnog zasliska potrebna je adekvantna dimenzija mitralnog prstena, dobro odvajanje i spajanje mitralnih kuspisa, pravilna funkcija papilarnih mišića, hordi i lijeve komore srca. To je daleko složeniji mehanizam koji traži savršenija tehnološka rješenja za svoju pravilnu funkciju.

Zbog velikih zahtjeva u funkcionalnom pogledu, komplikovanog intravaskularnog pristupa mitralnom ušću, trenutno je u kliničkoj upotrebi samo jedna oprema za perkutano liječenje mitralne regurgitacije koja je odobrena od strane Američke nacionalne agencije za lijekove. Metoda endoluminalne reparacije mitralnog zasliska sastoji se u mehaničkom spajanju „klipsovanju“ razdvojenih kuspisa perkutanim intravaskularnim pristupom [34]. Prema registru kojim se vrši evaluacija ove metode do sada je primijenjena kod manje od hiljadu pacijenata. Prvi rezultati su ohrabrujući, ali upućuju na zaključak da treba još mnogo rada da bi se došlo do bezbjedne i efikasne metode endovaskularnog perkutanog liječenja mitralne bolesti srca.

OSIGURANJE KVALITETA U INTERVENTNOJ KARDIOLOGIJI

Svaki postupak koji se organizovano planira i izvodi treba u sebi da sadrži mehanizme provjere postignutih rezultata i njihovog upoređenja sa rezultatima i ciljevima koji su predviđeni i očekivani. Ako postoji nesaglasnost između te dvije grupe rezultata, potrebno je analizirati zašto je ona nastala i predložiti mjere koje će eventualno korigovati dobijene rezultate. Ove grupe postupaka koje su metodološke u osnovi i imaju najširu primjenu i nazivaju se osiguranje kvaliteta.

Razvoj programa osiguranja kvaliteta „quality assurance „ (QA) i poboljšanja kvaliteta „quality improvement“ (QI) u interventnoj kardiologiji rastao je paralelno sa kvantitativnim i kvalitativnim napretkom laboratorija za kateterizaciju srca. Iako interventno kardiološke procedure smanjuju smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, i dalje postoji dovoljno razloga za analizu kvaliteta ovih medicinskih usluga. Ne treba zanemariti ni nemedicinske razloge za analizu koji se odnose na cijenu postupaka, angažovanje materijalnih i kadrovskih resursa zdravstvenog sistema [35].

U medicini se osiguranje kvaliteta definiše kao „postizanje uslova da zdravstvene usluge za pojedince i stanovništvo daju najbolje moguće rezultate u skladu sa trenutnim stručnim, materijalnim i finansijskim potencijalima zajednice“. Jednostavnije rečeno, u salama za interventnu kardiologiju osiguranje kvaliteta postiže se naporima da se „primijeni adekvatna interventna procedura, na pravom pacijentu u pravo vrijeme“ [36].

Prvi korak u praćenju uspjeha u interventnoj kardiologiji je definisanje indikatora koji će taj proces pratiti i ocijeniti. Proces definisanja indikatora je metodološki proces koji traži angažovanje stručnjaka za menadžment, a ne doktora medicine koji su u tom procesu konsultanti. Indikatori kojima se „mjeri“ neka procedura služe da se sagleda efikasnost i bezbjednost ne samo procedure u interventnoj kardiologiji, nego i svake nove opreme, lijeka i protokola liječenja koji se koristi.

Koji su indikatori koji se koriste u procesu osiguranja kvaliteta u interventnoj kardiologiji? Oni se zbirnim imenom definišu akronimom MACE (Major Adverse Cardiac Events — glavni neželjeni kardiovaskularni događaji). U principu praćenje indikatora znači registrovanje komplikacija poslije PCI. U MACE se ubrajaju sljedeći indikatori:

Ukupna smrtnost koja prati proceduru. Ona se registruje kao smrtnost tokom procedure i smrtnost koja se konstatuje 30 dana od izvođenja PCI. Smrt pacijenta koja je nastala poslije vremenskog perioda od 30 dana od intervencije ne povezuje se sa PCI.

Registruje se ponovna revaskularizacija srca (hirurška ili nova PCI) koja je urađena na arteriji na kojoj je rađena PCI.

U MACE spada i moždani udar nastao poslije PCI.

Takođe se registruje infarkt srca nastao neposredno poslije PCI na arteriji gdje je ona rađena.

Registruje se angina pectoris koja je ostala poslije intervencije.

Konstatuje se novonastala srčana slabost poslije PCI.

Ovo su najčešći indikatori kojima se može sagledati uspjeh intervencije kroz pojavu klinički najznačajnijih komplikacija. Ako se kod svakog pacijenta registruju svi ovi indikatori, mogu se upoređivati rezultati različitih protokola PCI, strategija, ili ustanova u kojima je rađena intervencija jer svi koriste iste parametre praćenja rezultata.

Za proces osiguranja kvaliteta važno je postojanje protokola i smjernica u liječenju. Internacionalna udruženja kardiologa kao što je Evropsko i Američko udruženja kardiologa imaju svoje stalne komisije koje permanentno prate rezultate, naučne izvještaje, farmaceutske sektor i predlažu obavezujuće protokole i smjernice za dijagnostiku i terapiju kardiovaskularnih bolesti. Protokoli PCI postoje za sve procedure i redovno se inoviraju. Predstavljaju veliku pomoć pacijentima i ljekarima i čine značajan korak u realizaciji i napredovanju medicine zasnovane na dokazima i osiguranju kvaliteta PCI.

KORIŠĆENJE ROBOTA U INTERVENTNOJ KARDIOLOGIJI

Robotika se u kardiologiji koristi i razvija, kao i u većini medicinskih grana, u dva glavna pravca. Jedan pravac je edukacija i sticanje vještina operatera. Prva manuelna iskustva se, prema preporukama, stižu uz pomoć robota-simulatora.

Drugi pravac korišćenja robotike u interventnoj kardiologiji je integracija robota u sam proces intervencije. Razlog za upotrebu robota u PCI procedurama nalazi se u nesavršenosti ljudskih čula preciznosti pokreta. Smatra se da roboti mogu u ovom pravcu popraviti ljudske vizuelne i manuelne mogućnosti i uticati na bolje rezultate i bezbjednost PCI.

Danas se u interventnoj kardiologiji roboti češće koriste u procesu učenja i sticanja vještina nego kao pomoć u vođenju PCI. Robotski sistem koji se koristi u procesu učenja čini „lutka“, koja je softverski obogaćena, prilagođena da kompletno simulira pacijenta tokom izvođenja PCI. Procedura se izvodi opremom koju čine balon-kateteri, stentovi, uvodnici, žice vodilje koje se koriste i tokom realne intervencije. Robot ima svoj hardverski i softverski dio. Na ekranu se simulira i registruje PCI od početka do kraja. Procedura je identična proceduri sa realnim pacijentom uz sve potrebne radnje i registrovanje grešaka koje izvođač učini tokom intervencije.

Koje su prednosti, a koji nedostaci robotike u procesu edukacije u interventnoj kardiologiji?

Jedna od glavnih prednosti robotskog sistema je smanjenje izloženosti operatera jonizujućem zračenju. Opasnosti od zračenja su dobro poznate, a studije su pokazale da je upotreba robota dovela do značajnog smanjenja izloženosti jonizovanom zračenju [37].

Uvježbavanje tehnika i iskustva na procedurama PCI je bez rizika po pacijenta. Tek kada operator bude potpuno obučan na robotima/simulatorima, dobija dozvolu od mentora da nastavi obuku sa pacijentima u kateterizacionoj sali. Korišćenje robota u svrhu sticanja iskustva operatora može se ponavljati više puta dok se ne postigne zadovoljavajući nivo manuelne osposobljenosti.

Nedostatak korišćenja robotskih sistema u edukaciji je uskraćivanje komunikacije ljekara sa pacijentima. Povjerenje pacijenata je važan faktor uspjeha svake medicinske usluge a stiće se međusobnim kontaktom. Konstatovan je ozbiljan nedostatak vezan za korišćenje robota u stomatološkoj obuci. Svjetsko udruženje stomatologa je izdalo obavezujuću preporuku da se tokom studija stomatologije svaka procedura koje ulazi u kurikulum studija mora izvesti i kod pacijenata a ne samo na simulatorima. Konstatovana je mogućnost, koja je nažalost i realnost, da student završi studije i stekne diplomu doktora stomatologije a da tokom studija kompletnu praktičnu nastavu obavi na robotima/simulatorima i nikada ne primijeni svoja znanja i iskustva na pacijentu. To je ocijenjeno kao neprihvatljivo i postavljena je granica kojom se sprečava takva mogućnost.

Robotska perkutana koronarna intervencija (R-PCI) je tehnologija koja se razvija i dizajnirana je za rješavanje postojećih problema u vođenju procedure: precizno postavljanje stenta, poboljšanu ergonomiju procedure i smanjenje izlaganja zračenju operatera. Za sada je ograničenje veće upotrebe robota u izvođenju

procedura PCI nedostatak dobre vizuelne endovaskularne tehnologije. Sadašnja tehnološka rješenja dolazećeg vizuelnog signala sa mjesta intervencije ne zadovoljavaju zahtjeve koje traži robot [38].

Uz više iskustva u korištenju robotske tehnologije, više znanja i buduću nadogradnju robotskih sistema, ovaj alat će se sve više koristiti. Postoje intervencije koje se danas izvode, a koje bi bile mnogo bezbjednije i efikasnije uz robotsku asistenciju. Zamjena transkateterskog aortnog zaliska (TAVR) kod koje je pozicioniranje i oslobađanje vještačkog zaliska najrizičniji dio intervencije, potencijalno može da bude kontrolisano robotom. Angiografski uređaj, sa klasičnom rendgenskom slikom, koji se danas koristi, ne zadovoljava zahtjeve preciznosti postavljanja vještačkog zaliska na tačno željenu poziciju. Rendgenska slika ne dozvoljava razlikovanje anatomskih struktura u srcu koje je neophodno za vođenje ove procedure. Tek rješavanjem ovog problema, uz pomoć robotske tehnologije otvoriće se mogućnosti za dalj napredak TAVR i proširenja indikacija za ovu intervenciju.

Upotreba robota u medicini uopšte dovodi do napretka telemedicine. Robotska tehnologija potencijalno bi mogla omogućitiiskusnim operaterima daljinsko izvođenje složenih intervencijskih postupaka kod pacijenata u različitim bolnicama u ruralnim ili urbanim područjima, različitim državama, različitim zemljama ili čak različitim kontinentima [39].

Robotika u PCI procedurama predstavlja uzbudljiv razvoj na polju interventne kardiologije. Pruža operateru korist jer smanjuje izloženost jonizujućem zračenju i rizik od ortopedskih povreda po operatera zbog nošenja teške zaštitne opreme tokom intervencije. Takođe, tele-stenting je zanimljiv koncept, ali tek u početnim fazama razvoja. Iako su prijavljene stope tehničkog uspjeha robotika u PCI, sadašnje stanje govori da oko 10% robotski vođenih PCI zahtijeva manuelne korekcije [40].

PERSONALIZOVANA MEDICINA

Šta je precizna ili personalizovana medicina?

Savremena medicina koja se definiše kao „medicina zasnovana na dokazima“ holistički postavlja pacijenta u centar svog interesovanja. Šta to znači? Da li bi tinejdžer kupio istu odjeću kao i njegova baka? Vjerovatno ne. Ali ako se oboje se razbole od iste bolesti, vjerovatno će dobiti isti medicinski tretman, uprkos svojim mnogim razlikama. Isti tinejdžer će primiti istu terapiju kao njegov kolega iz škole, bez ikakve analize koliko svakom od njih ta terapija odgovara. Naučnici i doktori još ne razumiju u potpunosti kako različiti ljudi razvijaju bolesti i reaguju na liječenje. To ih doskora nije mnogo ni interesovalo zato što su se bavili bolestima a ne bolesnicima. Angina izazvana steptokokom liječi se penicilinskim preparatima ili cefalosporinima. Da li ovi preparati imaju ista

dejstva kod svih pacijenata nije doskora bilo pitanje od presudnog značaja za odluku o terapiji. Rezultat takvog pristupa izboru terapije je medicinski pristup „jedan za sve“ koji se temelji na statističkoj kontroli efikasnosti medicinske usluge. Ovakvim pristupom se svjesno prihvata rizik da kod pojedinih bolesnika aplikovani lijek ne djeluje.

Pojava precizne medicine, kao savremene paradigme u medicini, približava nas preciznijoj, predvidljivijoj i moćnijoj zdravstvenoj zaštiti koja je prilagođena svakom pojedinačnom pacijentu. Prilagođavanje zdravstvene zaštite ne samo genetskom kodu svake osobe, nego i njenim potrebama i težnjama obećavajući je pristup. To je ideja precizne medicine, poznate i pod nazivom individualizirana medicina, personalizovana medicina ili genomska medicina.

Koje su prednosti precizne medicine?

Kroz istoriju je medicinska praksa uglavnom bila reaktivna. Čak i danas obično moramo pričekati pojavu bolesti, a zatim je pokušati liječiti. Budući da ne razumijemo u potpunosti genetske i druge činioce koji uzrokuju pojedine bolesti poput karcinoma, Alzheimerove bolesti i dijabetesa, naši naponi u liječenju ovih bolesti često su neprecizni, nepredvidljivi i neefikasni. Ljekovi i tretmani koje koristimo testirani su na širokoj populaciji i preporučeni su na osnovu statističkih parametara. Posljedično, oni su efikasni za neke pacijente, ali ne i za mnoge druge, zbog genetskih i drugih razlika u populaciji. U prosjeku, prema iskustvu bilo koji lijek koji je danas prisutan na tržištu djeluje samo na polovinu osoba koji ga uzimaju. To je vrlo deprimirajuće saznanje. Kako prepoznati rezistenciju na lijekove i poboljšati efikasnost liječenja.

U kardiologiji je poznata rezistencija na ranije pominjani antiagregacioni medikament klopidogrel. Važan preparat koji se koristi u prevenciji tromboze. Očekivana reakcija, sprečavanje tromboze, izostaće kod pacijenata koji su rezistentni na dejstvo klopidogrela. Rezistencija je genetski determinisana i može se verifikovati jednostavnim genetskim testiranjima. Ako se ona otkrije, klopidogrel treba zamijeniti nekim drugim medikamentom i time obezbijediti antiagregacionu preventivnu zaštitu pacijenta.

VJEŠTAČKA INTELIGENCIJA U INTERVENTNOJ KARDIOLOGIJI

Vještačka inteligencija (artificial intelligence AI) je nova metodologija organizovanja pristupa informacijama koja je prisutna u svim oblastima nauke i tehnike pa i u medicini. Zasniva se na upotrebi digitalnih tehnologija u korišćenju medicinskih informacija i savremenim postavkama medicine zasnovane na dokazima [41].

Mašinsko učenje (machine learning ML) je metoda analize podataka koja se bazira na izradi analitičkih modela. To je grana vještačke inteligencije koja se

temelji na ideji da sistemi mogu učiti iz podataka koje sami sadrže, identifikovati obrasce i donositi odluke uz minimalnu ljudsku intervenciju.

Duboko učenje (deep learning DL) je vrsta mašinskog učenja, inspirisano strukturom ljudskog mozga. Algoritmi dubokog učenja pokušavaju da pronađu zaključke, imitirajući logičke procese koje koristi ljudski mozak. To se postiže korišćenjem saznanja i iskustva poznatim kao neuronska mreža.

Dizajn neuronske mreže zasnovan je na strukturi i organizaciji ljudskog mozga. Baš kao što koristimo svoj mozak za identifikaciju obrazaca ponašanja i klasifikaciju različitih vrsta informacija, računarske, neuronske mreže mogu da nauče da obavljaju iste zadatke na podacima. U suštini mozak se ponaša tako što reprodukuje već doživljeno uz dodatak analize, sinteze i formiranja novih mogućih zaključaka. Taj proces simulira vještačka inteligencija.

Hijerarhijski posmatrano, duboko učenje je podskup mašinskog učenja, koje je podskup vještačke inteligencije. Vještačka inteligencija je opšti pojam koji se odnosi na tehnike koje omogućavaju računarima da simuliraju ljudsko ponašanje.

ML pomaže u dijagnostici i liječenju pacijenata dalje prikupljajući podatke. Svaki evidentirani novi podatak, bez obzira na to da li je nastao kao produkt naučnih saznanja, ili dobijen u praksi, predstavlja novu informaciju koja može biti korišćena kod rješavanja sljedećih zadataka [42].

Cilj čuvanja, odabira i korišćenja podataka je stvaranje vještačke inteligencije. Ideja vještačke inteligencije se razvija na platformi neuralnih mreža koje imitiraju funkciju ljudskog mozga. Informacije se filtriraju preko više računarskih „čvorova“ koji biraju i filtriraju informacije da bi one na kraju bile najbliže postavljenom zahtjevu.

Rezultat je formiranje baza podataka, vještina, rezultata liječenja iz prakse integrisane sa podacima iz literature. Tako, praktično ljekarima je nadohvat ruke „stručnjak“, specijalista, koji je uvijek spreman na konsultaciju za svakog pacijenta i svaku kliničku situaciju.

Vještačka inteligencija je „Sposobnost mašine da obavlja kognitivne funkcije koje se povezuju s ljudskim umovima, poput opažanja, rasuđivanja, učenja, interakcije sa okolinom, rješavanja problema, donošenja odluka, pa čak i pokazivanja kreativnosti“.

Na osnovu algoritama sistem može da generiše podatke na osnovu njihove frekvence, pouzdanosti i tačnosti. Tako sistem narasta do nivoa konsultanta. On ne predstavlja više zbir informacija nego vještačku inteligenciju koja nezavisno „procjenjuje“ suštinu zahtjeva i odgovara na njega.

Ovo je vizija, do realizacije ne stoje samo tehnički i medicinski problem, nego i mnogi drugi testovi pouzdanosti, kvaliteta i bezbjednosti. Razvoj vještačke inteligencije se nikada neće završiti jer će proces njegove dopune i revizije podataka teći kontinuirano kako se razvija nauka i svi procesi oko nje.

U razvoju vještačke inteligencije i njene upotrebe u kardiologiji i medicini treba jasno definisati i primijeniti etičke principe zaštite prava pacijenata [43]. Pod kojim uslovima, kada i koliko se može prihvatiti učešće mašina u liječenju ljudi? Ovo je možda ključno pitanje u daljem razvoju i primjeni vještačke inteligencije. Svako pravo pacijenta je univerzalno i ne bi trebalo stvarati uslove u kojima se ono na bilo koji način može ograničiti ili isključiti. Prava pacijenata su precizno definisana u okviru 14 elementarnih prava u Evropskoj povelji o pravima pacijenata — Rimska povelja [44]. U Crnoj Gori ovo važno etičko polje definiše savremeni Zakon o pravima pacijenata [45]. Pravni okviri zaštite pacijenata su precizno definisani. Ostaju i dalje otvorena etička pitanja čije rješavanje traži prihvatanje i razumijevanje suštinskih etičkih principa što se ne može obezbijediti samo jednostavnim praćenjem zakonskih paragrafa. Ako se preporuke vještačke inteligencije u liječenju koriste u praksi, kako obezbijediti odgovornost i bezbjednost liječenja? Sa tačke gledišta pravne regulative vještačka inteligencija ne može biti odgovorna za komplikacije i posljedice koje su sastavni dio svakog medicinskog tretmana, a nastale su njenim korišćenjem. Kako onda intergisati vještačku inteligenciju i njene usluge u liječenju? Sljedeće pitanje koje prati korišćenje vještačke inteligencije u liječenju je još komplikovanije. Ako se preporuka vještačke inteligencije razlikuje od preporuke ljekara kome je pacijent povjerio brigu o svom zdravlju, čijem mišljenju dati prednost? Ovim pitanjima se bave kompetentna tijela i autoriteti u svijetu. Za potrebe ovog teksta navodim ih sa željom da istaknem kompleksnost korišćenja vještačke inteligencije u medicini i njenog doprinosa.

Dalji razvoj je harizmatičan, vizionarski i danas nesaglediv u cjelini.

Na ova pitanja će biti možda teže dati odgovor nego na ostale tehničke izazove koje donosi vještačka inteligencija.

TEHNOLOŠKE NOVINE U INTERVENTNOJ KARDIOLOGIJI I MOGUĆI PRAVCI RAZVOJA

Biorazgradivi stentovi

Svi metalni stentovi efikasno pružaju „armaturu“ koja održava tretirani krvni sud otvoren poslije intervencije. Poslije završetka procesa zacjeljivanja, prisustvo stenta više nije potrebno i može biti smetnja normalnom funkcionisanju krvnog suda. Stent može da se ponaša kao strano tijelo u zidu krvnog suda podstičući reakcije koje imaju za cilj njegovo izolovanje. Pored toga, sve vrste metalnih stentova i dalje imaju nisku, ali postojanu stopu razvoja kasne tromboze stenta [46]. To su sve razlozi koji diktiraju potrebu eliminacije stenta iz zida krvnog suda kada on obavi svoju ulogu u tretmanu. Moguće rješenje su biorazgradivi stentovi.

Biorazgradivi stentovi su uvedeni u praksu kako bi se prevazišla ograničenja metalnih stentova. Biorazgradivi stentovi se sastoje od poli-l-mliječne kiseline visoke molekulske težine koja se razgrađuje raspadom i apsorpcijom nosača u periodu od 12 mjeseci poslije ugradnje.

Glavno ograničenje bioapsorbirajućeg ABSORB stenta je to što su većeg prečnika i manje fleksibilni od metalnih stentova, to ograničava njihovu upotrebu u vijugavim ili kalcifikovanim arterijama.

Trenutno postoji više biorazgradivih stentova u raznim fazama kliničkih ispitivanja, a njihov broj i analize prednosti/nedostaci slijede.

Letvica koju treba da dosegne biorazgradivi stent je postavljena visoko, s obzirom na sigurnost i efikasnost metalnog DES-a. Da bi se to postiglo, biorezorbilni stentovi moraju biti fleksibilniji, s tanjim nosačima koji omogućavaju značajno prilagođavanje stenta na dijametar krvnog suda, postdilataciju. Ako se to postigne i studije pokazu zadovoljavajući dugoročni rezultat, tada će biorazgradivi stentovi zauzeti svoje mjesto u budućnosti.

Činjenica da metalni stent poslije ugradnje ostaje trajno u krvnom sudu, gdje ima trajno štetno dejstvo, može se posmatrati i sa empirijskog aspekta. Sa tog stanovišta prisustvo i negativni efekti tog stanja nijesu dokazani u literaturi. Nema izvještaja koji upućuju da je stent svojim prisustvom u krvnom sudu izazvao novi medicinski problem. To navodi na zaključak da su negativni efektni trajnog prisustva stenta u krvnom sudu teoretski, a ne praktični. U sljedećem koraku to vodi ka pitanju — koji praktični problem rješavamo biorazgradivim stentovima ako metalni stentovi i poslije više decenija u krvnom sudu ne otvaraju nove probleme? U svakom slučaju opšti princip u medicini je da poslije intervencije ostane što manje stranih tijela u organizmu.

Posljednjih 30 godina razvoj osnovne opreme za intervencije (balon-kateteri i stentovi) bio je diktiran smanjenjem komplikacija rane i kasne tromboze stenta i restenoze. Tu je ostvaren značajan pomak uvođenjem DES stentova prve druge i treće generacije. Ovi tehnološki nivoi razvoja razlikuju se u načinu vezivanja aktivne supstance za stent, a time i njihovo pouzdano i kontinuirano oslobađanje sa površine stenta.

Prateći razvoj oprema i dodatnih procedura koje se koriste u povećanju bezbjednosti i efikasnosti PCI, mogu se pretpostaviti mogući pravci razvoja.

Napredak tehnologije može se očekivati u novim rješenjima za tretiranja nepovoljnih anatomskih lezija: hroničnih totalnih okluzija i bifurkacionih lezija.

Integracija dopunskih dijagnostičkih tehnika (FFR, OCD i IVUS) u osnovnu opremu koja funkcionalno predstavlja cjelinu angiografskog uređaja omogućiće bezbjedniju i bržu integraciju ovih tehnika u perkutane koronarne intervencije.

Robotika može imati veći uticaj u preciznom pozicioniranju stenta u krvnom sudu u njegovom tačnom odabiru u odnosu na dimenzije lezije na koronarnoj arteriji.

Vještačka inteligencija u kardiologiji će donijeti korisnog konsultanta. Unošenjem opštih podataka o pacijentu, kliničke slike, drugih oboljenja i karakteristika koronarnih arterija, dobiće se predlog najefikasnije PCI kod tog pacijenta.

Ne treba zanemariti ni razvoj „sitne“ opreme koju čine žice vodilje, račve, spojnice, rukavci i sve što se u inventivnom i duhovitom žargonu interventnih doktora na našim prostorima definiše kolokvijalno kao „Mileva“.

U cjelini čini se da se može predvidjeti kontinuirani rast broja koronarnih intervencija i proširenje indikacija s obzirom na potencijalni napredak u budućnosti.

ZAKLJUČAK

Interventna kardiologija je danas u punom kapacitetu i usponu u liječenju srčanih bolesnika.

Osnovna oprema (balon-kateteri, žice vodilje i stentovi) pouzdana je i bezbjedna. Rendgen aparati koji su razvijeni za potporu interventnih metoda na srcu, ispunjavaju zahtjeve koji se pred njih postavljaju. Razvijeni su hibridni rendgenski aparati koji u sebi imaju integrisane dodatne dijagnostičke tehnologije kao što su IVUS, FFR i OCT. Ovi aparati se lako mogu transformisati u hirurške stolove kada se pokaže potreba za tim.

Razvijene tehnike intervencija su precizne, tačne i jasno definisane u svojim postavkama. Koriste se metodološki i pomoćni alati koji su preneseni iz drugih oblasti medicine i nauke koji imaju za cilj da se poboljšaju i analiziraju rezultati. Najvažniji su: medicina zasnovana na dokazima, kontrola kvaliteta, personalizovana medicina, robotika i vještačka inteligencija. Oni podižu kvalitet interventne kardiologije.

Od velikog značaja je i stečeno povjerenje pacijenata. Interventna kardiologija se dobro uklapa u savremeni koncept minimalne invazivne terapije: precizna dijagnostika, strategija usmjerena direktno prema promjeni koja je uzrok obolijevanju, minimalna invazija, visok stepen uspješnosti i brz oporavak i široka primjenjivost kod pacijenata. Ovakvom konceptu pacijenti daju podršku.

Na osnovu iskustava iz istorije medicine nijedna medicinska grana i tehnika nijesu bile vječne. One su imale svoje faze razvoja i napredovale do stabilnosti koja ih je obično vodila u stagnaciju. Neke su bile potisnute razvojem drugih sličnih oblasti medicine ili novim naučnim i tehnološkim dostignućima. Budućnost je teško predvidjeti ali je to uvijek izazov. Jedan od mogućih ishoda u razvoju interventne kardiologije podržavaju i pacijenti i ljekari. Ako se u borbi protiv bolesti broj jedan savremenog svijeta, kardiovaskularnim bolestima, postigne adekvatna upotreba preventivnih mjera u njihovom suzbijanju, to će

dovesti do manjeg broj obolijevanja. Smanjiće se broj pacijenata koji će zahtijevati PCI. To će dovesti do stagnacije razvoja interventne kardiologije, ali će u suštini predstavljati njen uspjeh jer će se smanjiti posljedice obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti u svijetu.

REFERENCE

- [1] Baim DS, Kent KM, King SB III, et al., Evaluating new devices. Acute (in-hospital) results from the new approaches to coronary intervention registry. *Circulation*. 1994; 89: 471–481.
- [2] Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al., Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986; 1: 63–67.
- [3] Farwati M., Saad A. M., Jain V., Ahuja K. R., Bansal A., et al. Impact of Economic Status on Utilization and Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Mitraclip. *Am. J. of Cardio*. 142, 1 2021, Pages 116–123 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.037>
- [4] Dotter CT, Judkins MP Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application“. *Circulation* 1964; 30 (5): 654–70. doi: 10.1161/01. CIR. 30.5.654. PMID 14226164.
- [5] Payne MM. Charles Theodore Dotter: The Father of Intervention. *Tex Heart Inst J*. 2001; 28 (1): 28–38.
- [6] Gruentzig AR, Senning A., Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. *N Engl. J Med* 1979; 301: 61–8.
- [7] Rodrigo M., Norihiro K., Hidenori K., Ply C., Ton de Vries, Mariusz T., et al., Two years clinical outcomes with the state-of-the-art PCI for the treatment of bifurcation lesions: A sub-analysis of the SYNTAX II study. First published: 12 August 2019 <https://doi.org/10.1002/ccd.28422>
- [8] Claire E. R., Peter D. K. Contemporary approaches to bifurcation stenting First Published February 24, 2021 Research Article <https://doi.org/10.1177/2048004021992190>
- [9] Parikh, K., Choy-Shan, A., Ghesani, M. et al., Multimodality Imaging of Myocardial Viability. *Curr Cardiol Re* 23,5 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01433-8>
- [10] Ofer Kobo, M. D., M. H. A., Majdi Saada, M. D., Simcha R. Meisel, M. D., Elias Hellou, M. D., Aaron Frimerman, et al., Modern Stents: Where Are We Going. *Rambam Maimonides Med J*. 2020; 29; 11(2). doi: 10.5041/RMMJ. 10403.
- [11] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas Pset all. American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126: 3097–3137. doi: 10.1161/ CIR. 0b013e3182776f83.
- [12] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et al. Members AATF. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e 344–426.

- [13] Himawan F., Dinhc S., Duffyac A., Brennanc A., Sharmad D., Clarke A. et al. Rescue PCI in the management of STEMI: Contemporary results from the Melbourne Interventional Group registry IJC Heart & Vasculature 2021, 100745 <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100745>
- [14] Maame Yaa A., B. Yiadom, Olayemi O., Olubowale M. A., Cathy A., Jenkins M. S., Karen F. et al. Understanding timely STEMI treatment performance: A 3□year retrospective cohort study using diagnosis□to□balloon□time and care subintervals Jacep Open 2021 2(1): //doi. org/10.1002/emp2.12379
- [15] Schuijf D. J., Matheson M. B., Ostovaneh M. R., Arbab-Zadeh A., Kofoed K. F., Scholte A. J., et al. Ischemia and No Obstructive Stenosis (INOCA) at CT Angiography, CT Myocardial Perfusion, Invasive Coronary Angiography, and SPECT: The CORE320 Study. Radiology Vol. 294, No. 1 Published Online: Nov 19 2019 <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190978>
- [16] Lotfi, A., et al., Expert consensus statement on the use of fraction- al flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheter Cardiovasc Interv., 2014; 83(4): p. 509–18.
- [17] Kim JS, Hong MK, Ko YG, Choi D, Yoon JH, et al., Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term clinical outcomes in patients treated with drug-eluting stent for bifurcation lesions: Data from a Korean multicenter bifurcation registry. Am Heart J 2011; 161: 180–187.
- [18] Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, Choi KB, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 604–609.
- [19] Andò G, Capodanno D. Radial versus femoral access in invasively managed patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015; 163: 932–940. doi: 10.7326/M15–1277
- [20] O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC et al., American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013; 127: e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
- [21] Laarman G., Muthusamy T. S., Swart H., Westendorp I., Kiemeneij F., Slagboom T., Wieken R. Direct coronary stent implantation: safety, feasibility, and predictors of success of the strategy of direct coronary stent implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2001 Apr; 52(4): 443–8. doi: 10.1002/ccd. 1099
- [22] Stevens, J. R., Zamani, A., Osborne, J. I. A. et al. Critical evaluation of stents in coronary angioplasty: a systematic review. *BioMed Eng OnLine* 20, 46 (2021); <https://doi.org/10.1186/s12938–021–00883–7>
- [23] Rodríguez-Granillo AM, Fernández-Pereira C., Rodríguez AE. Drug-Eluting vs Bare-Metal Stents for Percutaneous Coronary Intervention. JAMA Intern Med. Published online March 15, 2021. doi: 10.1001/jamainternmed. 2021.0030
- [24] McBride W., Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 1988; 318: 1734–1737.
- [25] Wulandari, P. H. Drug-Coated Balloon and In-Stent Restenosis: A Clinical Strategy to Manage Coronary Artery Diseases (February 5, 2021). Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3780134>

- [26] Migita, S., Kitano, D., Li, Y. et al., Pathological findings after third- and second-generation everolimus-eluting stent implantations in coronary arteries from autopsy cases and an atherosclerotic porcine model. *Sci Rep* 11, 6281 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85740-2>
- [27] Jin Y. X., M. Hummel W. T., Tay J. F., Nauta N. S., Bamadhaj J. P., Van Melle C. S. et al. Short-and long-term haemodynamic consequences of transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale *Neth Heart J* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01543-0>
- [28] Everett A. D., Jennings J., Sibinga E., Owada C., D. Lim D. S., Cheatham J., Holzer R., Jeremy Ringewald J., et al., Community Use of the Amplatzer Atrial Septal Defect Occluder: Results of the Multicenter MAGIC Atrial Septal Defect Study. *Pediatr Cardiol* 30, 240–247 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9325-x>
- [29] Pedra, C., Fontes, V., Esteves, C. et al., Use of Covered Stents in the Management of Coarctation of the Aorta. *Pediatr Cardiol* 26, 431–439 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0814-2>
- [30] Pass R. H., Hijazi Z., Daphne T. Hsu, Lewis V., Hellenbrand W. E. Multicenter USA Amplatzer Patent Ductus Arteriosus Occlusion Device Trial: Initial and One-Year Results. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug, 44 (3) 513–519.
- [31] Kan JS, White RI, Jr, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med*. 1982 Aug 26; 307(9): 540–542.
- [32] Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F., Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002; 106: 3006–3008.
- [33] Sorrentino S., Berardini A., Statuto G., Orzi D., Andrea Angeletti A. Percutaneous Mitral Valve Repair with the MitraClip System in the Current Clinical Practice *Hearts* 2021, 2(1): 74–86; <https://doi.org/10.3390/hearts2010007>
- [34] Henien S., Aronow H. D., Abbott D. Quality management in the cardiac catheterization laboratory. *J Thorac Dis*. 2020; 12: 1695–1705. doi: 10.21037/jtd. 2019.12.81
- [35] Lohr KN, Schroeder SA. A strategy for quality assurance in Medicare. *N Engl J Med* 1990; 322: 707–12. 10.1056/NEJM199003083221031
- [36] Maor E., Eleid M. F., Gulati R., Lerman A., Sandhu G. S. Current and Future Use of Robotic Devices to Perform Percutaneous Coronary Interventions: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006239> *Journal of the American Heart Association*.
- [37] Stevenson A., Kirresh A., Ahmad M., Candilio L., Robotic-assisted PCI: The future of coronary intervention? *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2021, doi. org/10.1016/j. carrev. 2021.03.025.
- [38] Mahmud et al.: Robotic technology in interventional cardiology: Current status and future perspectives. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Nov 15; 90(6): 956–962.
- [39] Stevenson A., Kirresh A., Ahmad M., Candilio L. Robotic-assisted PCI: The future of coronary intervention? *Cardiovascular Revascularization Medicine* <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.03.025>
- [40] Giorgio Quer, Ramy Arnaut, Michael Henne i Rima Arnaut Machine Learning and the Future of Cardiovascular Care: *J Am Coll Cardiol*. 2021. januar, 77(3): 300–313.
- [41] Koteluk O., Wartecki A., Mazurek S., Kołodziejczak I., Mackiewicz A. How Do Machines Learn? Artificial Intelligence as a New Era in Medicine. *J. Pers. Med*. 2021, 11(1), 32; <https://doi.org/10.3390/jpm11010032>

-
- [42] Felzmann H., Villaronga E. F., Lutz, C., Tamò-Larrieux, A. Transparency You Can Trust: Transparency Requirements for Artificial Intelligence between Legal Norms and Contextual Concerns. *Big Data Soc.* 2019, 6: 1–14.
- [43] https://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/docs/health_services_col08_en.pdf
- [44] <https://www.paragraf.me/propisi-crnegore/zakon-o-pravima-pacijenata.html>
- [45] Kimura T., Morimoto T., Nakagawa Y., Kawai K., Miyazaki S., Muramatsu T., Shiode N., Namura M., Sone T., Oshima S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hayashi Y., Nobuyoshi M., Mitudo K.; j-Cypher Registry Investigators. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation.* 2012; 125: 584–591. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.046599.

