



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

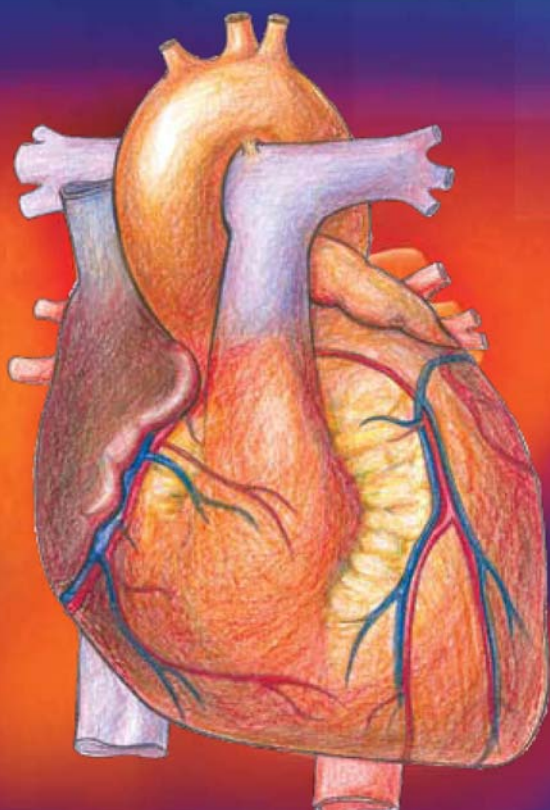
www.uksr.org

Časopis Udruženja Kardiologa Srbije

SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



BelgrAde
Summit of
Interventional
Cardiologists

7th
+

ORGANIZED BY



ENDORSMENT



Volumen 30 Broj 1
Supplement A



Indikacije:
Akutni infarkt miokarda
Hipertenzija



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 30 Broj 1 2011 godina

GLAVNI UREDNIK EDITOR-IN-CHIEF

Miodrag Ostojić

POMOĆNICI GLAVNOG UREDNIKA* ASSOCIATE EDITORS*

Rade Babić	<u>Srećko Nedeljković</u>
Marina Deljanin Ilić	Siniša Pavlović
Lazar Davidović	Zoran Perišić
Ana Đorđević Dikić	Milica Prostran
Petar Đukić	Đorđe Radak
Miodrag Grujić	Arsen Ristić
Ida Jovanović	Dejan Sakač
Tomislav Jovanović	Goran Stanković
Vladimir Kanjuh	Jelena Stepanović
Goran Milašinović	Siniša Stojković
Predrag Mitrović	Bosiljka Vujisić Tešić
Ivana Nedeljković	

ZAMENICI UREDNIKA DEPUTY EDITORS

Branko Beleslin
Milan Nedeljković
Zorana Vasiljević Pokrajčić

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapid
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Marija Marković

KONSULTANTNI STATISTIČARI STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapid

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Tel: +381 11 361 36 53
Fax: +381 11 362 90 56
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrb.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milica Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Srđan Bošković
Danica Cvetković Matić
Nada Čemerlić Adžić
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinać
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović

Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koračević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević
Borislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Velibor Obradović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Oprić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Tatjana Potpara
Katica Pavlović
Milan Pavlović

Jovan Peruničić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević Radovanović
Miljko Ristić
Dragan Sagić
Dejan Simeunović
Slavko Simeunović
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojić
Jovica Šaponjski
Miroslav Štajnić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapid
Branka Terzić
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Mihajlo Zdravković

INTERNACIONALNI UREĐIVAČKI ODBOR* INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS*

G. Ambrosio (Italy)
G. Athannasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardini (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)

J. Ge (China)
R. Haldi Cabral (Brasil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)
A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)

F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima. Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (”cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskom putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@kcs.ac.rs, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slika,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade. Ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz različitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI). Originalni rad ne treba da prelazi 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da bude strukturirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu strukturirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje abstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slika (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poleđini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografiju moraju da budu u tif, eps ili ai formati, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalje recenzentima i vrati autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

Division of Cardiology, Clinical Center of Serbia

Koste Todorovića 8, 11000 Beograd, Serbia

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com, branko.beleslin@kcs.ac.rs and mostojic2003@yahoo.com.

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 30 Broj 1 2011 godina

Sadržaj

Reč urednika

The word of an editor

Miodrag Č. Ostojić

6

In memoriam prof. dr Srećko I. Nedeljković

Miodrag Č. Ostojić

10

Savremeni aspekti u dijagnostici i lečenju atrijalne fibrilacije: epidemiologija, patofiziologija atrijalne fibrilacije i prevencija tromboembolijskih komplikacija

Contemporary aspects of diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Epidemiology, pathophysiology of atrial fibrillation, and prevention of atrial fibrillation-related thromboembolism

Tatjana S. Potpara, Marija M. Polovina, Miodrag Č. Ostojić

13

Optička koherentna tomografija – nova dijagnostička metoda u interventnoj kardiologiji

Optical coherence tomography - a new diagnostic tool in interventional cardiology

Zoran Perišić

19

Prediktori pojave srčane insuficijencije kod bolesnika lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u akutnom infarktu miokarda (kratkoročno 30-dnevno praćenje)

Predictors of heart failure in patients treated with primary PCI for acute myocardial infarction: Short term 30-days follow-up.

Ivana Nedeljković, Miodrag Ostojić, Bosiljka Vujisić Tešić, Branko Jakovljević, Milan Petrović, Marija Boričić Kostić, Danijela Trifunović, Branko Beleslin, Milan Nedeljković, Olga Petrović, Siniša Stojković, Goran Stanković, Jelena Stepanović, Ana Đorđević Dikić, Vojislav Giga, Marko Banović, Milan Dobrić

27

Pokazatelji oksidativnog stresa i aktivnosti antioksidativnih enzima u plazmi bolesnika sa različitim stepenom hronične srčane insuficijencije

Indicators of oxidative stress and plasma antioxydative enzyme activity in patients with different stages of heart failure

Slavica Radovanović, Tatjana Đukić, Sonja Suvakov, Mirjana Krotin, Dragan V. Simić, Ana Savić Radojević, Marija Plješa Ercegovac, Aleksandra Đoković, Marija Matić, Nataša Janković, Tatjana Simić

35

Povezanost intraventrikularnih poremećaja provođenja i cirkadijalnih promena varijabilnosti srčane frekvencije kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom

The association of intraventricular conduction disturbances with circadian changes in heart rate variability in patients with postinfarction left-ventricular dysfunction

Marija M. Polovina, Tatjana S. Potpara, Dijana Đikić, Miodrag Č. Ostojić

43

Interventni pristup bifurkacionim koronarnim lezijama: prikaz slučaja TAP tehnike

Interventional approach to bifurcation lesions: Case presentation of TAP technique

Milorad Živković, Goran Stanković, Vladan Vukčević, Zlatko Mehmedbegović, Vladimir Dedović

51

Tamponada srca izazvana rupturom koronarne arterije tokom perkutane koronarne intervencije

Heart tamponade caused by coronary artery rupture during PCI

Vladan Kovačević, Georgios Sianos, Milan Nedeljković, Arsen Ristić, Vladimir Dedović, Branko Beleslin, Siniša Stojković, Miodrag Ostojić

55

Funkcionalna međuzavisnost stenoza koronarnih arterija

Functional interrelationship between coronary artery stenosis

Milan Dobrić, Jelena Kostić, Miloje Tomašević, Branko Beleslin, Miodrag Ostojić

60

Slučaj kompleksne perkutane koronarne intervencije - Szabo tehnika u fokusu

Complex PCI intervention - Szabo technique in focus

Zlatko Mehmedbegović, Osamu Katoh, Goran Stanković, Branko Beleslin, Dejan Orlić, Vladan Vukčević, Miodrag Živković, Vladimir Dedović, Miodrag Č. Ostojić

62

Zlatni standard za trombolizu



**Boehringer
Ingelheim**

125 years more health

Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd
Ljube Stojanovića 15
11000 Beograd
Tel.: 011/ 3291 938, Fax: 011/ 3290 827

Za kompletnu informaciju o leku dostupan
Sažetak karakteristika leka na zahtev, odobren aprila 2010.
Actilyse® (alteplaza)
Broj rešenja 982/2008/12 od 11.03.2008.



Akademik, prof. dr Miodrag Ostojić,
glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi“

Povodom izlaska časopisa „Srce i krvni sudovi“

I mam čast i zadovoljstvo da Vam povodom izlaženja prvog broja časopisa Udruženja kardiologa Srbije „Srce i krvni sudovi“ („Heart and Blood Vessels“), sa štampanim originalnim radovima, iznesem nekoliko činjenica koje su dovele do obnavljanja izlaženja časopisa koji će u svojoj žiži imati kardiovaskularnu medicinu u najširem smislu te reči.

Naime, godinama (1980-2003) je uspešno izlazio časopis „Kardiologija“ zahvaljujući našim učiteljima, prvenstveno prof. dr Ivanu Lambiću i njegovom saradniku doc. dr Veliboru Obradoviću. U tom časopisu su, kao vrlo prestižnom, radove objavljivali svi kardiolozi bivše Jugoslavije. Ti radovi su služili i za učenje kardiologije i kardiovaskularne medicine, ali i kao reference autora za njihovo napredovanje u akademska zvanja. Turbulentni događaji koji su zadesili naše podneblje su doprineli da na izvestan način splasne entuzijazam u redovnom objavlivanju časopisa. Ne može se dovoljno istaći činjenica da se izlaženje jednog časopisa može održati samo ako postoji ogroman entuzijazam kvalitetnih ljudi za takav, rekao bih, herojski volonterski poduhvat.

Kardiologija je u Srbiji uvek imala izuzetne i harizmatične učitelje, kliničare i naučnike, da pomenem samo akademike V. Arnovljevića, B. Đorđevića, J. Slavkovića, I. Papa, V. Kanjuha, i posebno našeg najcitiranijeg kardiologa profesora Srećka Nedeljkovića (studija „Sedam zemalja“ je sjajan primer). Dobro je što su ovakvi uspesi nastavljeni i prošireni po celoj Srbiji, kao i Vojno-medicinskoj akademiji i drugim vojnim ustanovama. Ne treba zaboraviti i da je prof. dr A. Ignjatovski, utemeljivač lipidne teorije o aterosklerozi zasnovane na sopstvenim eksperimentima na zečevima, radio na bivšoj II internoj klinici u Beogradu.

Međunarodni i domaći uspeh kardiovaskularne medicine u Srbiji je dovoljan razlog da se, i pored izlaženja odličnih časopisa, kao što su „Srpski arhiv“ i „Vojnosanitetski pregled“, nastavi i sa časopisom specijalizovanim za kardiovaskularnu medicinu. Promena imena od „Kardiologija“ u „Srce i krvni sudovi“ je više simbolična nego sadržajna i označava novi početak, revitalizaciju, koji je donela već svetski poznata generacija kardiologa rođenih kasnih pedesetih ili 60-tih, pa sve do generacije u naletu rođene 80-tih godina prošlog veka. Entuzijazam

i determinisanost za uspeh tih generacija je garancija da će ono što je dobro u srpskoj kardiologiji prevladati. Ta ambicioznost i entuzijazam za volonterski rad je nešto najlepše što je iznedrila kardiologija u Srbiji. To podržava kao cilj da časopis uđe na Pubmed, Medline, a kasnije dobije i impakt faktor. Za prvo je važno redovno izlaženje časopisa, a za drugo da su radovi u njemu citirani. To naravno nije lak cilj, i sada više izgleda kao vizionarski, ali je ostvarljiv kada se zna da se radovi naših kardiologa publikuju u najprestižnijim svetskim časopisima sa visokim impakt faktorom.

Potrebno je, znači, poslati originalan rad u „Srce i krvne sudove“ koji će biti objavljen ako prođe zadovoljavajuću recenziju. Ako bih Vam poručio da šaljete najbolje radove u naš časopis, to ipak ne bi bio iskren savet. Svoje najbolje radove, dok „Srce i krvni sudovi“ ne uđe u Pubmed/Medline, šaljite u časopise koji su tamo listirani i imaju impakt faktor. Ali vrlo dobro znamo i Vi i ja, da uvek postoji deo materijala ili neke analize iz tih radova koji zbog limitiranosti dužine teksta ostaju neobjavljeni. To je dobar materijal za „Srce i krvne sudove“, i kada se objavi u našem časopisu mogu sami autori ili drugi autori iz Srbije da ga citiraju kada šalju svoje radove u neki drugi časopis sa impact faktorom. „Srce i krvni sudovi“ će objavljivati i prikaze slučajeva (Case reports), kardiovaskularne slike (Cardiovascular images) uključujući i interesantne EKG-ove ili nešto drugo od raznih vizuelizacionih tehnika. Naročito su dobrodošli prikazi komplikacija i načina kako ih rešavati, što je zastupljeno i u broju koji je pred Vama. Uredništvo časopisa „Srce i krvni sudovi“ će u svakom broju pozivati eksperte iz različitih oblasti kardiovaskularne medicine da u okviru revijalnih i specijalnih članaka daju savremeni pregled određene teme. Naš časopis će sa posebnim zadovoljstvom, i rekao bih kao glavni urednik prioritetom, štampati originalne i revijalne članke iz bazičnih kardiovaskularnih nauka. Naravno, radovi sa kongresa Udruženja kardiologa Srbije i ostalih velikih i značajnih sastanaka i simpozijuma će biti štampani u našem časopisu. U suštini, suplementi sa nacionalnih kongresa i BASICS-a, koji su štampani u okviru časopisa „Srce i krvni sudovi“ prethodnih godina, predstavljaju pravi most i kontinuitet sa prethodnim časopisom „Kardiologija“. Časopis „Srce i

krvni sudovi" će biti dostupan i na zvaničnom internet sajtu Udruženja kardiologa Srbije www.uksrb.org.

Nije suvišno po ko zna koji put ponoviti da se slanje i objavljivanje radova zasniva na pretpostavci o intelektualnom, pa i svakom drugom, poštenju. Obično se materijali ne proveravaju, ne traže se na uvid tzv. sirovi podaci („raw data“), ali se i to nekada dešava kada su podaci „upadljivi“. Na ovo nije imun ni svet; tako je poznato da se u medicinskom časopisu sa najvišim impakt faktorom „The New England Journal of Medicine“ pojavio rad Richard Darsey-a o hipertrofičnoj miokardiopatiji gde je jedan od koutora bio i bard svetske kardiologije E. Braunwald čijih 9 izdanja „Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine“ najpoznatiji svetski udžbenik. Traženjem na uvid originalnih podataka, ispostavilo se da se radilo o izmišljenim podacima. Richard Darsey je suspendovan, a Braunwald kritikovan što nije proveravo podatke koje iznosi njegov saradnik.

Mogu da izrazim veliko zadovoljstvo da su na naš poziv u međunarodnom uređivačkom odboru i najpoznatija svetska imena iz kardiovaskularne medicine. Ne smemo prokockati to poverenje i prijateljstvo. Imajmo u vidu da je uredništvo samo delimično garant

uspeha časopisa, dok glavni deo odgovornosti i zasluga za uspeh, koji će sigurno doći, pripada onima koji šalju radove u časopis. Časopis nije jeftina „igračka“, ali zahvaljujući tome što smo Udruženje kardiologa Srbije uspeli da od 2007. godine finansijski ne samo stabilizujemo već stavimo na svoje noge, taj „luksuz“ možemo sebi da dozvolimo. Srećom u tome imamo i podršku naših prijatelja iz kompanija koje proizvode lekove, potrošni materijal i opremu koji će se oglašavati u časopisu. Časopis će objavljivati i sva relevantne informacije i obaveštenja o aktivnostima, predstojećim kongresima i sastancima u organizaciju Udruženja kardiologa Srbije. U saradnji sa Evropskim kardiološkim društvom, trudićemo se da našoj stručnoj javnosti i kroz ovaj časopis predstavimo, relevantan edukativni materijal publikovan u zvaničnim časopisima Evropskog kardiološkog društva. Časopis će na kućnu adresu dobiti svaki član Udruženja kardiologa Srbije koji je regulisao svoje članstvo.

Budimo složni i vredni u zajedničkom poduhvatu.

Miodrag Ostojić,
glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi“

Regarding the release of a journal „Heart and Blood Vessels“

Regarding the release of the first issue of the journal of the Cardiology Society of Serbia "Heart and Blood Vessels", with printed original manuscripts, I have an honour and pleasure to present several facts that have led to a renewal of a journal release whose focus will be cardiovascular medicine in the broadest sense of the word.

Namely, thanks to our teachers, primarily to Prof.dr Ivan Lambic and his associate Doc.dr Velibor Obradovic, a journal "Cardiology" was successfully printed for years (1980-2003). All cardiologists from the former Yugoslavia published their works in this journal, as being a prestigious one at the time. These works served for studying cardiology and cardiovascular medicine, but also as references of authors for their developments towards obtaining academic titles. Turbulent events that affected our area contributed to the weakening of enthusiasm in a regular journal printing. It cannot be said enough that the publishing of a journal can be maintained only if there is an enormous amount of enthusiasm of top-quality people for such, I would say, heroic volunteer enterprise.

Cardiology in Serbia has always had extraordinary and charismatic teachers, clinic people and scientists, and let me just mention academics such as V. Arnovljevic, B. Đorđević, J. Slavkovic, I.Papo, V. Kanjuh and particularly our most cited cardiologist professor Srecko Nedeljkovic ("Seven countries study" is a great exam-

ple). It is good that such successes have continued and expanded across all Serbia, as well as at Military Medical Academy and other military institutions. We also should not forget that Prof.dr A.Ignjatovski, the founder of lipid theory on atherosclerosis that was based on his own experiments performed on rabbits, worked in the former II intern clinic in Belgrade.

International and local success of cardiovascular medicine in Serbia is a sufficient reason to continue with the printing of a journal specialised in cardiovascular medicine, even besides excellent journals such as "Srpski Arhiv" and "Vojnosanitetski pregled". The change of a name "Cardiology" to "Heart and Blood Vessels" is more symbolic than substantial and it marks a new beginning, revitalization, which has been brought upon by already world known generation of cardiologists born in the late 1950s or early 1960s and the talented generation born in the 1980s of the last century. The enthusiasm and determination for success of these generations are a guarantee that what is good in Serbian cardiology will prevail. That ambition and enthusiasm for volunteer work are the most wonderful things that cardiology in Serbia has given. That implies as an objective that the journal enters Pubmed, Medline and later gets an impact factor. Primarily, it is important for the journal to be regularly issued, and then that the works in it are quoted. That of course is not an easy goal, and now it seems as being visionary, but it is

achievable since it is known that the works of our cardiologists are published in the most prestigious world journals with high impact factor.

Therefore, it is necessary to send an original manuscript to "Heart and Blood Vessels", and if it gets a satisfactory review, it will be published. If I tell you to send your best works to our journal, that would not be an honest advice – you should send your best works, until "Heart and Blood Vessels" becomes part of Pubmed/Medline, to the journals listed there with an impact factor. But we, You and I, are very well aware of the fact that there is always a part of a material or some analysis from that material which, due to the limitation of the text length, remain unpublished.

That is a good material for "Heart and Blood Vessels" and when it is published in our journal, the very authors or other authors from Serbia can cite it when sending their works to other journals with an impact factor. „Heart and Blood Vessels" will also publish Case reports, cardiovascular images including EKGs. The case reports of complications and the ways to solve them are particularly welcome, which can be seen in a journal issue in front of you. Editorial staff of "Heart and Blood Vessels", within review and special articles, will invite experts from different fields of cardiovascular medicine to give contemporary survey of a certain topic. Our journal will print original and review articles from basic cardiovascular sciences, with special pleasure and priority. Of course, works from the congress of the Cardiology Society of Serbia and from other big and important meetings and symposiums will be printed in our journal. In essence, the supplements from national congresses and BASICS+, which are printed within the journal "Heart and Blood Vessels" in the previous years, represent the real connection and continuity with the previous journal "Cardiology". The journal "Heart and Blood Vessels" will be also available on the internet site of the Cardiology Society of Serbia" www.uksrb.org.

It cannot be emphasised enough that sending and publishing manuscripts is based on the assumption of intellectual, and even any other, honesty. Usually, so-called "raw data" is not required to be inspected, but that happens sometimes in situations when the data is

"conspicuous". The world is also not immune to this; it is known that in a medical journal with the highest impact factor, "The New England Journal of Medicine" Richard Darsey's work on hypertrophic cardiomyopathy was published, where one of the co-authors was the bard of world cardiology E. Braunwald whose 9 volumes „Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine" are the most famous world textbook. By requiring the raw data to be inspected, it turned out that the data was invented. Richard Darsey was suspended, and Braunwald criticised for not checking the data that his associate presented.

I can express great pleasure that, on our invitation, the most eminent world names from cardiovascular medicine are in an international editorial board. We must not gamble this trust and friendship. We must bear in mind that the editorial staff is only partly a guarantee of a journal's success, while the main part of responsibility and credits for success, which will certainly come, belongs to those who send the works to the journal. The journal is not an "inexpensive toy", but thanks to the fact that we managed to financially stabilise and strengthen the Cardiology Society of Serbia we can afford this luxury. Fortunately, we have support of our friends from the companies that produce medicines, disposable material, devices and equipment which will be published in the journal. The journal will also publish all relevant information and notifications on activities, forthcoming congresses and meetings in the organization of Cardiology Society of Serbia. In collaboration with European society of cardiology, we will make effort to present, through this journal, relevant educational materials published in official journals of European society of cardiology. The journal will be delivered to a home address to each member of the Cardiology Society of Serbia who regulated his membership.

Therefore, let's be united and diligent in this joint venture.

Miodrag Ostojic,
Editor-in-chief of a journal
„Heart and Blood Vessels"

Belgrade, April 9-12, 2011.

BelgrAde 7th Summit of Interventional Cardiologists⁺

Clinically Integrated Approach



ORGANIZED BY



ENDORSEMENT



www.serbianheartfoundation.org
www.uksrb.org



B A S I C S

BelgrAde Summit of Interventional Cardiologists⁺



Prof. dr Srećko I. Nedeljković, osnivač i prvi direktor Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije, preminuo je 2. januara u Beogradu, u 88. godini

Profesionalna karijera prof. dr Srećka I. Nedeljkovića je primer kako se velikim radom, samopožrtvovanjem i pregalaštvom mogu dostići i najviši ciljevi.

Srećko Nedeljković je rođen 4. decembra 1923. godine u selu Virovo u Dragačevu (danas opština Arilje) u seljačkoj porodici kao treće od devetoro dece Anke i Ilije Nedeljković. Gimnaziju je završio u Čačku, a njegov maturski rad „U radu i stvaralaštvu leži smisao života“ je nagrađen kao najbolji. Šah je naučio u 13. godini od starijeg brata Relje. Kao đak gimnazije u Čačku afirmisao se i kao odličan šahista. Godine 1946. upisao je Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, koji je završio kao jedan od najboljih studenata u generaciji 1952. godine (prosečna ocena 9.3). Ubrzo je dobio specijalizaciju iz interne medicine na bivšoj Internoj B klinici koju je završio 1958. godine, a habilitacioni rad iz kardiologije je odbranio 1959. godine. Tada je postao i asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Godine 1961. odlazi na usavršavanje u Vašington, SAD, gde upotpunjava svoja znanja iz biostatistike. Sa akademikom prof. dr Božidarom Đorđevićem započinje „Studiju sedam zemalja“ 1962. godine. 1965. radio je prvo na eksperimentalnim modelima, a onda i u humanoj medicini na uvođenju u rutinsku praksu transtorakalne defibrilacije. Godine 1967. je odbranio magistarsku, a 1969. doktorsku tezu. Godine 1975. bio je kao Visiting profesor na Baylor koledžu medicine čije je rektor bio čuvani kardiohirurg Majkl Debejki. Redovni profesor postaje 1980. godine, a 1985. godine postaje i šef poslediplomske Katedre iz kardiologije, kao i predsednik Udruženja kardiologa Jugoslavije. Godine 1986. osniva Institut za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu i sa tog položaja odlazi u penziju 1989. godine. Godine 1990. je postao potpredsednik Medicinske akademije Srpskog lekarskog društva, a 1999. i predsednik Naučnog saveta Udruženja za aterosklerozu Jugoslavije. Iako u penziji od 1989. godine, Prof. dr Srećko Nedeljković je aktivan ne samo kao zdravstveni radnik, već i u naučno-istraživačkom radu i edukaciji mlađih na Katedri za poslediplomsku nastavu iz kardiologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Pored

mnogobrojnih publikacija i tri izdanja poslediplomskog udžbenika „Kardiologija“ gde je glavni urednik sa Akademikom Vladimirom Kanjuhom i primarijusom dr Miliom Vukotićem, kontinuirano radi i na polju istraživanja u „Studiji sedam zemalja“, kao i u JUSAD studiji („Jugoslovenska studija prekursora ateroskleroze u školske dece“). Radi i na izradi Srpske enciklopedije (za medicinu urednik akademik Vladimir Kanjuh) praktično do poslednjeg dana svoga života. Iako se bavio „Studijom sedam zemalja“, kao jednom epidemiološkom studijom, prof. dr Srećko Nedeljković je i osnivač modernih hemodinamskih i funkcionalnih ispitivanja srca u Jugoslaviji. To obuhvata i modernu interventnu kardiologiju, kao i elektrofiziologiju. Uveo je posle Plavšića, Đorđevića kateterizaciju desnog srca u rutinsku praksu, pa uvodi kateterizaciju levog srca, kao i trans-septalnu kateterizaciju, pa zatim selektivnu koronarnu arteriografiju. Na osnovu njegovih nalaza, operišu najbolji naši, kao i svetski kardiohirurzi. Tokom celog svog rada nesebično prenosi znanja na svoje mlađe saradnike koje usmerava ka uvođenju novih metoda. Znao je da delegira odgovornost i usmeri saradnike. Zbog svog rada u oblasti kardiologije, kao i takmičarskih zasluga u šahu dobija mnogobrojna najviša državno-društvena, kao i stručna priznanja (Tabela 1). Faktografija životnog puta prof. dr Srećka Nedeljkovića je ogromna i biće stavljena na sajt Udruženja kardiologa Srbije kao primer šta se sve može postići nesebičnim i požrtvovanim radom, tj. biti u svesmu odličan i još i najcitiraniji kardiolog u Srbiji.

Ja sam šahovskog internacionalnog majstora Srećka I. Nedeljkovića upoznao još 1960. godine igrajući na pionirskom prvenstvu Beograda u šahu. Kratkotrajan susret se pretvorio u poznanstvo 1965. godine, kada sam od strane Šahovskog saveza Jugoslavije određen da igram u državnoj reprezentaciji protiv reprezentacije SSSR u Sočiju na omladinskoj tabli. Te 1966. godine se meč održavao baš u junu kada je trebalo da polažem ispite na prvoj godini studija medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Obratio sam se tadašnjem saveznom kapitenu šahovske reprezentacije Jugoslavije Doc. dr Srećku Nedeljkoviću zamolivši ga da pomerim ispite unapred kako bi po njihovom polaganju otputovao na meč. Doc. S.

Nedeljković je sve učinio da se ispiti pomere unapred, ali to je bilo teško izvesti, jer je trebalo organizovati praktične delove ispita (hemije, fizike...) ranije samo za mene, tako da sam odustao od šahovskog meča i ostao da polažem ispite u redovnom postupku. Po završetku studija 1971. godine, javio sam se akademiku prof. dr Božidaru Đorđeviću i Doc. Dr Srećku Nedeljkoviću koji su me primili u njihov tim. Odmah sam bio određen da radim sa doc. dr Srećkom Nedeljkovićem, da mu pomažem u uvođenju novih metoda.

Još kao studenta medicine, Doc. dr Srećko Nedeljković me je impresionirao svojim odnosom prema bolesnicima. Uvek je primao bolesnike, bili najavljeni ili ne, jer je smatrao da je najvažnije pomoći im u pravom trenutku. I svoga oca sam kao student dovodio kod doc. dr Srećka Nedeljkovića sasvim iznenada, nenajavljen, i bio zadivljen energijom, toplim prijemom i altruizmom kojim je zračio. Kasnije, u toku zajedničkog rada, ti moji utisci divljenja su se samo povećavali. Znao je i on sam, kada mu pozvoni telefon u kancelariji, da kaže: „E, ko će me sada zaposliti?“. Nikada nisam bio svedok da je nekome odbio pomoć. Njegova kancelarija je uvek bila otključana, i sve svoje saradnike je u nju smeštao tako da smo stalno, ako ne na radnom zadatku, bili u njoj. Ali, Srećko nije delio samo kancelariju sa saradnicima; sećam se da me je sa porodicom ubrzo po zaposlenju, ugostio u svom stanu u Herceg Novom. Zračio je brigom za saradnike, i kada mi je ubrzo po mom prijemu rekao „E, od sada ćemo jedan o drugom u toku naših karijera imati prilike dosta da pišemo“, samo za kratko nisam odmah shvatio šta bi to trebalo da znači. Brzo sam shvatio da u radnom odnosu ima i dosta zamki, te da je lojalnost u odnosu učitelja i učenika jedan od ključnih elementa prevazilaženja i teških situacija sa kojima se svi susreću. Kao vrhunac njegove brige o učenicima navešću samo da me je 1994. godine, ne govoreći mi ništa, predložio u Medicinskoj akademiji SLD da kao predlog te akademije idem na Skupštinu SANU za dopisnog člana. Uz njegovo stalno angažovanje za taj predlog i neprocenjiv doprinos akademika Kanjuha i Papa, taj predlog je i usvojen. Često sam govorio, šahovski rečeno, da je forsirajući pešaka na osnovnom redu, tog pešaka pretvorio u damu. To je bio Srećko koji nas je učio da svakome treba

dati šansu za uspešnu karijeru, ali i da nisu svi isti kada im se ta šansa pruži („Svako treba da živi“, i „Napisaću knjigu, Hipokrat i svi njegovi učenici“). Njegov osnovni postulat je bio, i to je često naglašavao baš na engleskom jeziku „Hard working, soft speaking“. To je bilo u njegovom gandističkom poimanju savlađivanja prepreka koje su mu stalno iskrsavale na putu. Sećam se da me je, kada je teškom mukom obezbedio sredstva za novu salu za kateterizaciju, a niko nije želeo da ustupi prostor, pozvao i rekao: „Znate Ostojiću šta je Tito komandovao u IV ofanzivi? Idemo kroz Prozor!“. I zaista, naša nova kateterizacija je izašla kroz prozor i dozidana kao pupak uz postojeću zgradu. Samo šematski i zbog sistematizacije izlaganja, bi se o Srećku moglo pisati posebno kao čoveku, mentoru, prijatelju, lekaru, pedagogu, naučniku, glavi porodice, ali sve je to bilo sjedinjeno u jednoj osobi kao u kaledioskopu duginih boja. Šta god bi iz tih oblasti napisali, ne bi bilo dovoljno impresivno kakav je Srećko čovek bio. Mnogo je cenio i voleo druge, i čini mi se da mu je to bilo i uzvraćeno. Uvek je bio zadovoljan i srećan postignutim, skroman, ali nikada u nekoj defanzivi. Operaciju srca je prebrodio brže nego kijavicu, ležeći u bolnici samo 72 sata; a pred samu tešku operaciju noge, kada smo mu rekli da je potreban radikalni zahvat, onako duhovito je odgovorio: „U redu, pa, mi smo to i drugima priređivali!“ Hrabro i čestito je živeo, hrabro nas je i napustio. Pesimista bi rekao šteta što smo ga izgubili, a ja, kao jedan od njegovih učenika kojima je svesrdno pružio šanse i dao mogućnost da formiram sada poznati svetski tim kardiologa, rekao bih, više optimistički, presrećni smo što smo imali jednog takvog čoveka za učitelja, mentora i prijatelja. Njegove ideje i standardi koje je postavio kao čovek i stručnjak ostaću večito da žive. Srećko nije bio samo doktor-lekar, pedagog, naučnik, šahista, on je bio, što sam i za njegovog života govorio, i njemu i drugima, pravi narodni mudrac. Dobro je što nam je lestvicu postavio tako visoko, jer ćemo svi morati vredno da radimo do kraja života ako želimo da ga dostignemo.

Akademik, prof. dr Miodrag Ostojić,
glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi“

Srećko I. Nedeljković: Nagrade i priznanja

1.	Nagrada Vlade Srbije za najbolji maturski rad iz srpskog jezika sa temom „U radu i stvaralaštvu leži smisao života“	1943. godina
2.	Internacionalni majstor (pobeda na prvom međunarodnom turniru Beogradu i na međunarodnom turniru u Beču)	1950. godina
3.	Zlatna medalja na Olimpijadi u Dubrovniku	1950. godina
4.	Na svetskoj šahovskoj rang listi zauzeo je 43. mesto (rejting 2546)	1955. godina
5.	Zaslužni sportista Jugoslavije	1957. godina
6.	Oktobarska nagrada grada Beograda za dostignuća u nauci	1970 i 1981. godina
7.	Sedmojulska nagrada Srbije za unapređenje u razvoju Srbije	1979. godina
8.	Orden zasluga za narod sa zlatnim vencem	1986. godina
9.	Zlatna medalja Udruženja kardiologa Jugoslavije	1989. godina
10.	Dve zlatne medalje Medicinskog fakulteta u Beogradu za unapređenje poslediplomske nastave iz kardiologije	1985 i 1995. godina
11.	Nagrada Srpskog lekarskog društva za životno delo	1993 godina
12.	Urednik Šahovske rubrike „Viva“,	1996. godina
13.	Gramata patrijarha Pavla	2000 i 2004. godina
14.	Veliki pečat Srpskog lekarskog društva	2003. godina
15.	Plaketa SANU	2000. godina
16.	Nacionalno sportsko priznanje za poseban doprinos razvoju i afirmaciji sporta od strane Vlade Republike Srbije	2007. godina
17.	Pokrovitelj finalnog šahovskog turnira za studente Beogradskog univerziteta (Trofej Verice i Srećka Nedeljkovića)	2008. godina

In memoriam

Professor Srećko I. Nedeljković, the founder and the first Head of the Institute of Cardiovascular Diseases of the Clinical Center of Serbia, former FESC and FACC, passed away on January 2nd 2011, in Belgrade, at the age of 88.

The career of Professor Nedeljkovic is an example of achieving the highest professional aims through hard work, sacrifice and diligence.

Srećko Nedeljković was born on December 4, 1923 in the village of Virovo in Dragačevo (municipality of Arilje) in a farmer's family as the third of nine children of Anka and Ilija Nedeljković. He completed high school in Cacak, and his graduation paper "Creativity is the essence of life" was awarded as the most successful project in his class. Taught by his elder brother Relja, Srećko learns to play chess at the age of 13, what he pursued throughout his High School years in Cacak. In 1946 he enters the School of Medicine of the University of Belgrade where he graduates top in his class, in 1952, with an average grade of 9.3 out of 10. Soon afterwards, he becomes the internal medicine resident at the main University teaching hospital, the Internal Medicine Division B and becomes board certified internal medicine specialist in 1958. Upon the public defense of the nowadays equivalent of Fellowship thesis in Cardiology in 1962, Dr Nedeljkovic got his first appointment as an Assistant Professor of Internal Medicine at the School of Medicine of the University of Belgrade. In 1961 he went to Washington D.C., USA, for further training in biostatistics that was of paramount importance, when in 1962, in cooperation with Academician Professor Božidar Đorđević, he started the Seven Countries Study. It was only three years later, in 1965 that he was the first one to work on experimental models and

then application in humans in order to introduce trans-thoracic defibrillation into routine practice. In 1967 he successfully defended his master and in 1969 his PhD thesis. In 1975 he was the visiting professor at Baylor College of Medicine, whose President at the time was a renowned cardiac surgeon Michael E. DeBakey, but he also had established excellent relations with equally brilliant and internationally recognized cardiac surgeon Denton Cooley and his team. Professor Nedeljkovic became full time professor in 1980, and in 1985 the Head of Postgraduate Studies in Cardiology, as well as the president of Cardiology Society of Yugoslavia. In 1986 he founded the Institute of Cardiovascular Diseases of the Clinical Center of Serbia, in Belgrade, and retired in 1989 as its first Head. In 1990 he became the vice-president of the Medical Academy of Serbian Medical Association and in 1999 the president of the Science Committee of the Yugoslav Association for Atherosclerosis. Despite his official retirement, Professor Srećko Nedeljkovic was active not only as a doctor, but also as researcher and educator of younger colleagues at the Postgraduate Cardiology Studies of the School of Medicine of the University of Belgrade. Along with numerous publications and three editions of postgraduate textbook "Cardiology", where he was the editor-in-chief, along with Academician Vladimir Kanjuh and Primarius Dr Milija Vukotic he continually worked and researched in the Seven Countries Study, as well as JUSAD study (Yugoslav study of atherosclerosis precursors in school children). He also worked in compiling material for Serbian Encyclopedia (editor for the medical section – Vladimir Kanjuh) literally until his very last days. Although he was deeply involved in the Seven Countries Study, as an epidemiology study, he was also the founder of modern hemodynamics and functional diagnostics in Yugoslavia. This involved modern emergency

cardiology, along with electrophysiology. After C. Plavsic and B. Djordjevic, he was the first to introduce heart catheterization in routine practice, as well as left heart catheterization and trans-septal catheterization, followed by selective coronary arteriography. Many of our most distinguished cardiac surgeons, along with worldwide well known cardiac surgeons operated based on the findings of Professor Nedeljkovic's pre-op diagnostics. Selfless in transferring his knowledge to his younger associates, by directing them towards introduction of new methods, Professor Nedeljkovic also very well knew how to delegate responsibilities and how to channel his associates' energy in the right direction. For his work in cardiology, similar to his competitive achievements in chess, he was awarded numerous national and professional awards (Table 1). Factography of Professor Srecko Nedeljkovic's life path is tremendous and will be presented on the Internet site of the Cardiology Society of Serbia and Serbian Heart Foundation as a picture of perfect example of what selfless and dedicated work can achieve and how it can make you not only an exceptionally good cardiologist but one of the most frequently cited among peers (his manuscripts were cited more than 3500 times).

I was lucky enough to have met the international chess master Srecko Nedeljkovic back in 1960, when I was participating in the pioneer chess championship in Belgrade. This short encounter turned into friendship in 1965 when I was selected to play in the Yugoslav state team against USSR in Sochi. As luck would have it, the championship took place in June 1966, when I was supposed to sit exams in my first year of medical studies. I turned to the team captain of Yugoslav chess team, Dr Srecko Nedeljkovic and asked him to help me sit my exams earlier so that I could participate in the chess championship. He did his best to help me, but it was extremely difficult and it turned out that I had to give up the chess championship in order to take my exam. After I completed my studies in 1971, I reported to Academician Professor Božidar Đorđević and Assistant Professor Srečko Nedeljković who welcomed me to their team. I was assigned to Assistant Professor Srecko Nedeljkovic to help him with introduction of new methods.

Ever since I was a medical student, Associate Professor Srecko Nedeljkovic impressed me with his attitude towards patients and his bedside manners. He always had the time to see all the patients, whether they had appointments or not, he always thought that the most important thing was to offer your help when it was most needed. Dr Nedeljkovic was also my doctor of choice when it came to my father's medical care; I was always taken by his energy, warm welcoming manner and altruism that he emanated. Later, when we worked together, my impressions had only grown bigger. A witty character, he also had a particular sense of humor, so he would often comment when his office phone rang: "Ok, let's see who set his mind to get me busy now!" And he never even once refused to help anyone. His office was always unlocked and all of his associates were welcomed. But it was not his office only that Srecko shared

with his associates. I can remember the time, when, soon after I got my first job and was on a rather limited income, he gave me the keys and directed me to the Nedeljkovic family flat in Herceg Novi, resort at the Adriatic sea, where I spent two weeks with my son and wife. He was all consumed with worry about his associates, and when soon after I started working he told me: "From now on, we'll have a lot to write about each other in our careers", I didn't immediately understand what he meant. However, pretty soon, it dawned on me that professional endeavors entail a lot of traps too, and that teacher-student loyalty is the key element in overcoming some difficult situations that all of us encounter. As an illustration of his care about his students, it suffices to mention that in 1994, without telling me anything, he recommended to Medical Academy of the Serbian Medical Association that I become a correspondent member of Serbian Academy of Sciences and Arts on behalf of Serbian Medical Association. It is with his persistent engagement and with invaluable contribution of Academicians Vladimir Kanjuh and Isidor Papo that this proposal was accepted. I have often said, in chess terms, that by pushing the pawn to the front he managed to turn it into a queen. That was how Srecko taught us that everybody should be given a chance to achieve a successful career, but also that not everyone responds the same way when presented with this opportunity ("Everyone deserves to live", and "I'll write a book –Hippocrates and all his students"). His key postulate was, and he used to say it in English: "Hard working-soft speaking". This was his Gandhi-like understanding of how to overcome obstacles that would often appear on his way. I remember the time when he worked hard to secure the funds for the new catheterization room. He called me and said: "Ostojic, do you know how president Tito led the IV offensive during the second World War? He said-we'll go through Prozor (Prozor is the name of the city which means "window" in English)." And our new catheterization room did go through the window and was built as an additional part of the existing building. I could write about Srecko as a man, mentor, friend, doctor, instructor, scientist, chess player, head of family, but all these roles blend together into one person as colors do when forming a unique rainbow. Whichever role I decide to set aside, it wouldn't do justice to a man that Srecko really was. He appreciated and loved others, and it seems that they returned his affection and care. He was always satisfied and happy with what he achieved; he was modest, but never defensive. He recovered from his heart surgery (CABG) quicker than some would recover from a common cold, he only remained at hospital for 72 hours, and just before his serious leg surgery only several days before he died, when we told him that a radical procedure will be inevitable, he replied in his witty way: "That's just fine, we did it to our patients, too!". Srecko Nedeljkovic lived bravely and honorably and when he left us, he did it the same way again. A pessimist would say it's a pity that we lost him, I – however – as one of his students whom he supported and gave a chance to form one of the biggest world

known cardiology team (performing about 2800 percutaneous coronary interventions per year) at Division of Cardiology, Clinical Center of Serbia, would like to preserve my Mentor's never ending optimism and say – we are happy to have had such a man for our teacher,

mentor and friend. Ideas and standards that he set will remain alive for years to come. Srecko was not only a doctor, teacher, scientist, chess player; he was an extraordinarily wise man. The bar he set for us is so high that the hard work to make it, is only yet to come.

Srećko I. Nedeljković: Awards and recognition

1.	Government of Serbia Award for best graduation essay "Work and creation is the meaning of life"	1943
2.	International chess master (first place at first international tournament in Belgrade and international tournament in Vienna)	1950
3.	Gold medal at the Olympics in Dubrovnik	1950
4.	Ranked as 43 on a world chess list	1955
5.	Yugoslav Exceptional Sportsman	1957
6.	October Award by the City of Belgrade for scientific achievements	1970 and 1981
7.	7th of July Award for improvements in Serbia development	1979
8.	Order of Achievement with gold wreath	1986
9.	Gold medal of Yugoslav Association of Cardiologists	1989
10.	Two gold medals of the Faculty of Medicine, Belgrade University, for improvements in post graduation cardiology curriculum	1985 and 1995
11.	Serbian Medical Association Life Achievement Award	1993
12.	Editor of chess section of Viva magazine	1996
13.	Serbian Patriarch Pavle's Award	2000 and 2004
14.	Grand Seal of Serbian Medical Association	2003
15.	Plaque of Serbian Academy of Sciences and Art	2000
16.	National sport award for special contribution to development and affirmation of sports by the Government of Republic of Serbia	2007
17.	Patron of the students' final chess tournament of University of Belgrade (Verica and Srecko Nedeljkovic's Trophy)	2008

Savremeni aspekti u dijagnostici i lečenju atrijalne fibrilacije: epidemiologija, patofiziologija atrijalne fibrilacije i prevencija tromboembolijskih komplikacija

Tatjana S. Potpara¹, Marija M. Polovina¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Atrijalna fibrilacija (AF) je najprevalentnija dugotrajna srčana aritmija kod odraslih osoba i smatra se da ovu aritmiju trenutno ima >1% opšte populacije. Atrijalna fibrilacija je uzročnik značajnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, pre svega zbog povećanog rizika od ishemijskog moždanog udara ali i zbog toga što AF može da pogorša postojeću ili da precipitira novu srčanu insuficijenciju. Pored toga, AF značajno utiče na toleranciju fizičke aktivnosti i na kvalitet života uopšte, a jednu trećinu svih hospitalizacija zbog srčanih aritmija čine prijemi u bolnicu zbog AF. Rizik od pojave centralnih i sistemskih tromboembolija je kod obolelih od AF u proseku petostruko veći u odnosu na osobe u SR i zbog toga je prevencija tromboembolizma kod bolesnika sa AF obavezna. Tokom poslednjih nekoliko godina došlo je do suštinske promene u pristupu primarnoj prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF. U ovom preglednom članku sažete su osnove patofiziologije i etiopatogeneze AF, terapijski ciljevi i savremeni principi, kao i perspektive u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF.

Ključne reči

Atrijalna fibrilacija, tromboembolijske komplikacije

Atrijalna fibrilacija (AF) je najprevalentnija dugotrajna srčana aritmija kod odraslih osoba i smatra se da ovu aritmiju trenutno ima >1% opšte populacije.

Učestalost AF zavisi od životnog doba i kreće se od <1% u populaciji mlađih od 60 godina do približno 10% kod osoba starijih od 80 godina.¹

Rizik od pojave AF posle 40-te godine života iznosi 1:4 za osobe oba pola, ali je incidenca AF veća kod muškaraca u svim starosnim grupama. Muškarci imaju 1,5 puta veću incidencu AF u odnosu na žene, bez obzira na ostale faktore rizika.²

Atrijalna fibrilacija je uzročnik značajnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, pre svega zbog povećanog rizika od ishemijskog moždanog udara ali i zbog toga što AF može da pogorša postojeću ili da precipitira novu srčanu insuficijenciju.³⁻⁶ Pored toga, AF značajno utiče na toleranciju fizičke aktivnosti i na kvalitet života uopšte, a jednu trećinu svih hospitalizacija zbog srčanih aritmija čine prijemi u bolnicu zbog AF.⁷⁻⁸

Tradicionalni faktori rizika za pojavu AF obuhvataju starenje, arterijsku hipertenziju, strukturna srčana oboljenja, srčanu insuficijenciju, dijabetes melitus i hipertireozu (reumatske valvularne srčane mane, a posebno

reumatska stenoza mitralne valvule u prošlosti su bile vodeći faktor rizika za AF).³

Subpopulacija bolesnika sa AF, mlađih od 60 godina, bez pridruženog strukturnog srčanog ili drugog oboljenja (uključujući i arterijsku hipertenziju) često se smatra grupom koja ima vrlo mali rizik od pojave komplikacija AF i veoma dobru dugoročnu prognozu, a takva aritmija se u literaturi naziva „lone” AF.⁹⁻¹⁶ Stvarna prevalenca „lone” AF nije poznata, a u literaturi se nalazi široki raspon učestalosti, od 1,6% čak do 30%, zavisno od životnog doba i kriterijuma korišćenih u izboru bolesnika.^{10-12,14} Sve je više dokaza da kod bolesnika sa prividno „lone” aritmijom postoje genski polimorfizmi i/ili diskretne ultrastrukturne promene u atrijalnom miokardu, što stvara tzv „profibrilatornu dijatezu”.¹⁷ Neki od ovih bolesnika zapravo imaju značajno povišen rizik od komplikacija AF.

Terapijski pristup bolesnicima sa AF je poslednjih godina pretrpeo nekoliko suštinskih promena, pre svega u shvatanju terapijskih prioriteta, a zatim i u definisanju terapijskih ciljeva. U ovom preglednom članku sažete su osnove patofiziologije i etiopatogeneze AF, terapijski ciljevi i savremeni principi prevencije tromboembolijskih komplikacija AF.

Patofiziologija i etiopatogeneza AF

Osnovne elektrofiziološke karakteristike AF obuhvataju skraćanje atrijalnog efektivnog refrakternog perioda (ERP), smanjenu prilagodljivost dužine ERP na promene srčane frekvencije i usporeno provođenje električnih impulsa.¹⁸

Za pojavu AF najčešće je potreban „okidač” (trigger), kao i odgovarajući atrijalni supstrat za ponavljano kružno kretanje električnih impulsa (reentry). Različiti „okidači”, uključujući atrijalne ekstrasistole iz ektopičnih fokusa u plućnim venama, ušća šuplje vene itd., druge supraventrikularne tahikardije i bradikardiju, mogu da pokrenu *reentry* u funkcionalno i strukturno izmenjenom atrijalnom miokardu.¹⁸

Stepen oštećenja atrijalnog miokarda u velikoj meri zavisi od pridruženog srčanog oboljenja i životnog doba. Međutim, i sama AF pokreće kompleksne procese električnog, kontraktilnog i strukturnog remodelovanja atrijalnog miokarda što dodatno olakšava održavanje i progresiju aritmije (to jest, „AF održava AF”).^{19,20}

Električno, a u velikoj meri i kontraktilno remodelovanje počinju brzo, unutar nekoliko sati ili dana, dok je za strukturno remodelovanje potrebno da AF perzistira nedeljama ili mesecima. Električno i kontraktilno remodelovanje su najčešće reverzibilni, dok je strukturno remodelovanje uglavnom trajnog karaktera.²⁰

Rano prekidanje AF, odnosno uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma (SR), trebalo bi, bar teorijski, da spreči dalju progresiju AF. Nažalost, brojni dokazi potvrđuju da „SR ne održava SR”, odnosno da rizik od ponovne AF ostaje povišen i kada su se promene uzrokovane električnim remodelovanjem povukle u potpunosti. Međutim, trajna strukturna oštećenja atrijalnog miokarda, nekada evidentna tek na ćelijskom nivou, pogoduju ponovnom pokretanju, kao i progresiji AF.²¹

Izolovane strukturne promene atrijalnog miokarda, koje odgovaraju miokarditisu, dokumentovane su i kod bolesnika sa AF bez pridruženog srčanog oboljenja. Kasnije je, u većem broju kliničkih studija, dokumentovana povezanost AF i markera inflamacije, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i interleukine i sada se smatra da inflamacija ima značajnu ulogu u pokretanju i održavanju AF, kao i u formiranju protrombogenog stanja povezanog sa AF.²² Do sada je dokazana povezanost biomarkera inflamacije i povećanog rizika od novonastale AF, rekurentne AF, ukupnog opterećenja aritmijom i verovatnoće da kardioverzija bude uspešna.²³ Međutim, još uvek nije jasno da li AF pokreće inflamatornu reakciju ili već postojeća inflamacija uzrokuje AF, a moguće je i da su oba mehanizma zastupljena. Postoje i drugi biomarkeri koji mogu biti od značaja za procenu rizika od AF, kao što su BNP (brain natriuretic peptide), apelin i drugi.^{24,25} Pored toga, postoji i značajna povezanost varijacija u tonusu autonomnog nervnog sistema i AF. Stimulacija simpatikusa često uzrokuje pojavu AF kod osoba sa strukturnim srčanim oboljenjima, dok bolesnici sa „lone” AF češće imaju paroksizmalnu AF u okolnostima kada je povišen tonus parasimpatikusa.²⁶

Na ultracelularnom nivou, najvažnije elektrofiziološke promene vezane za AF obuhvataju skraćanje akcionog potencijala (AP), sniženje platoa AP i smanjenu prilagodljivost trajanja AP na promene u učestalosti depolarizacije ćelijske membrane. Sve ove promene nastaju usled poremećaja u funkciji natrijumskih, kalijumskih i kalcijumskih jonskih kanala. Međutim, smatra se da disfunkcija jonskih kanala nije primarni uzrok AF, već samo manifestacija reakcije ćelije na različite stresove kao što je, na primer, poremećaj oksidativnog statusa.¹⁸ Pored toga, kod bolesnika sa AF dokumentovani su poremećaji u broju i rasporedu koneksina – proteinskih subjedinića ćelijskih spojnica (gap junctions) koji su veoma značajni za međućelijsku komunikaciju, što dovodi do usporenog, diskontinuiranog provođenja električnih impulsa.²⁷

Strukturno srčano oboljenje može da uzrokuje degeneraciju kardiomiocita i fibrozu atrijalnog miokarda, dok sama AF indukuje dediferencijaciju srčanih mišićnih ćelija sa deplecijom kontraktilnog aparata i pojavom fetalnih formi aktina i miozina.^{18,28} Pored toga, kod bolesnika sa AF u međućelijskom matriksu postoji patološka akumulacija brojnih proteina, uključujući kolagen, metaloproteinaze i druge.²⁸

Iz kliničke prakse je poznato da bolesnici sa poredbe-nim stepenom rizika od AF nisu podjednako podložni stvarnoj pojavi ove aritmije. Danas postoji dovoljno dokaza da takozvana „aritmjska diateza” zavisi od uticaja većeg broja gena čije mutacije, pojedinačno ili u kombinaciji, dovode do funkcionalnih i strukturnih promena u miokardu pretkomora, što olakšava pokretanje i održavanje AF. Retke genske mutacije opisane u pojedinim porodicama najverovatnije nemaju značajnu ulogu u rasprostranjenosti AF (kod obolelih često postoji i sindrom produženog ili skraćenog QT intervala, Brugada sindrom ili nasledna dilatativna kardiomiopatija). Za pojavu AF mnogo su značajniji genski polimorfizmi koji su relativno česti u opštoj populaciji, a obuhvataju gene koji kodiraju sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), metabolizam kalcijuma, funkciju jonskih kanala i druge procese.¹⁷

Pored strukturnih srčanih oboljenja, dijabetesa i hipertireoze, učestalija pojava AF se povezuje i sa gojaznošću, opstruktivnom „sleep” apneom, konzumiranjem alkohola, intenzivnim bavljenjem sportom (redovni, naporni treninzi), socioepidemiološkim karakteristikama (tip ličnosti, akutni životni stresovi), primenom različitih lekova (pozitivni inotropni lekovi, bronhodilatatori-agonisti beta receptora, antidepresivi, antipsihotici, anestetici itd.).^{29,30-35}

Savremeni terapijski ciljevi u lečenju AF

Dva osnovna terapijska cilja u lečenju AF su redukcija simptoma i prevencija komplikacija AF.

U cilju prevencije komplikacija AF primenjuju se antitrombotična terapija, kontrola komorske frekvencije i lečenje pridruženih srčanih oboljenja i/ili kardiovaskularnih faktora rizika.⁸ Kontrola srčanog ritma (uspostavljanje i održavanje SR) ne smanjuje tromboembolijski rizik povezan sa AF.⁸

Prevenција tromboembolijskih komplikacija AF

Rizik od pojave centralnih i sistemskih tromboembolija je kod obolelih od AF u proseku petostruko veći u odnosu na osobe u SR.⁴ Smatra se da bar 15% bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom istovremeno ima i AF, a cerebralni tromboembolizam je jedna od najtežih komplikacija AF jer, u odnosu na ostale uzroke moždanog udara, AF nosi dvostruko veći rizik da ishod ishemijskog moždanog udara bude fatalan, hospitalizacije su dužeg trajanja, a često zaostaje veći stepen trajnih neuroloških oštećenja.^{36,37}

Oralni antagonisti vitamina K (VKA) su trenutno jedini dostupni oralni antikoagulansi u kliničkoj praksi za prevenciju tromboembolizma povezanog sa AF. Ovi lekovi inhibiraju sintezu vitamin K-zavisnih faktora koagulacije u jetri, a superiorna efikasnost ovih lekova u odnosu na placebo, ali i na aspirin, ubedljivo je dokazana u randomizovanim kliničkim studijama još tokom 1990-ih godina.^{38,39} Oralni antagonisti vitamina K smanjuju ukupni tromboembolijski rizik kod obolelih od AF za približno 60%³⁸, a uloga aspirina u prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF je, u najmanju ruku, diskutabilna. Kod bolesnika sa AF aspirin smanjuje tromboembolijski rizik za približno 20%, a prema rezultatima JAST studije (Japan AF Stroke Trial), aspirin 150-200mg dnevno je čak lošiji nego placebo – primena aspirina u ovoj studiji nije smanjila učestalost tromboembolija, a bila je praćena nešto učestalijim hemoragijskim komplikacijama u odnosu na placebo.^{38,39} U suštini, ovakvi rezultati su sasvim očekivani, jer aspirin kao antiagregacioni agens deluje uglavnom na prevenciju arterijske tromboze (arterijski ili „beli“ trombi sadrže dosta trombocita, a najčešće nastaju u predelu aterosklerotičnog plaka), a znatno manje na tromboembolizam povezan sa AF. Tromboembolijske komplikacije AF uglavnom nastaju rasejavanjem tromba nastalih u aurikuli leve pretkomore (venski ili „crveni“ tromb koji sadrži dosta eritrocita i fibrina), a formiranje takvih tromba uspešno se predupređuje oralnim antikoagulantnim lekovima. Efekat aspirina na smanjenje tromboembolijskog rizika kod osoba sa AF najverovatnije se može u potpunosti pripisati prevenciji aterosklerotskih tromboembolija koje mogu nastati i nezavisno od AF.³⁸

Oralni antikoagulansi, međutim, imaju određene nepovoljne karakteristike koje značajno utiču na efekat lečenja i rizik od komplikacija; dejstvo VKA nastupa relativno sporo, dugo se metabolišu i stupaju u interakciju sa brojnim lekovima, hranom i alkoholom. Antikoagulantni efekat VKA kontroliše se putem INR-a (International Normalized Ratio-međunarodni normalizovani odnos vrednosti protrombinskog vremena), koji kod bolesnika sa AF treba da se kreće između 2 i 3. Uzak terapijski prozor je još jedna nepovoljna karakteristika VKA-povećanje INR-a preko 3 ne doprinosi značajno smanjenju tromboembolijskog rizika, ali značajno povećava rizik od pojave hemoragijskih komplikacija, od kojih je najteža intrakranijalna hemoragija (kada je vrednost INR 2.0-3.0, rizik od intrakranijalne hemoragije iznosi oko 0.3% godišnje).^{38,39} Labilnost INR-a u dužem

vremenskom periodu (zavisno od hrane i drugih lekova koje bolesnik uzima, kao i od genetske predispozicije) takođe povećava rizik od hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije.³⁹ Ukupni terapijski efekat VKA značajno zavisi i od vremena u terapijskom opsegu INR. Kada se uzme u obzir ukupan vremenski interval lečenja oralnim antikoagulantom, potrebno je da INR bude u terapijskom opsegu tokom bar 60% ukupnog vremena lečenja da bi antikoagulantna terapija bila od koristi.⁴⁰ Nažalost, to je postignuto samo u dobro kontrolisanim uslovima velikih multicentričnih kliničkih studija, dok u svakodnevnoj kliničkoj praksi vreme u terapijskom opsegu INR najčešće ne prelazi 50%, čak ni u zemljama sa dobro organizovanim zdravstvenim službama.^{39,41,42} Organizovanje klinika za monitoring antikoagulantnog efekta i kontinuirana edukacija bolesnika koji uzimaju VKA, prema iskustvima takvih zemalja, značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta ukupnog lečenja oralnom antikoagulantnom terapijom.⁴¹⁻⁴³

U odnosu na placebo, VKA smanjuju ukupni mortalitet lečenih za približno 30%.³⁹ Prema tome, procena indikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije obavezna je kod svakog bolesnika sa AF, a zanemarivanje prevencije tromboembolijskih komplikacija tokom lečenja bolesnika sa AF predstavlja kardinalnu stručnu grešku.

Apsolutni godišnji rizik od ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa nevalvularnom AF iznosi oko 3%-4%, ali se značajno razlikuje od jednog do drugog bolesnika, zavisno od životnog doba i pridruženih kardiovaskularnih ili drugih oboljenja.⁴⁴ Postoji više šema za procenu tromboembolijskog rizika kod bolesnika sa AF koje obuhvataju i četiri najbolje ispitana faktora rizika (raniji moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA), hipertenzija, životno doba i dijabetes), od kojih je raniji moždani udar/TIA najznačajniji; godišnji rizik od ponovnog moždanog udara kod bolesnika sa AF koji je već jednom preboleo ishemijski cerebrovaskularni insult iznosi i do 10%.^{39,43} U kliničkoj praksi se najčešće koristi CHADS₂ skor (akronim za kongestivnu srčanu insuficijenciju (1 bod), arterijsku hipertenziju (1 bod), godine života >75 (1 bod), diabetes mellitus (1 bod) i raniji ishemijski moždani udar (2 boda), Tabela 1.

Tokom poslednjih nekoliko godina došlo je do suštinske promene u pristupu primarnoj prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF. Za razliku od ranije klasifikacije na nizak, srednji i visok stepen tromboembolijskog rizika, sa preporukom da bolesnici sa AF i srednjim tromboembolijskim rizikom mogu da budu lečeni ili oralnom antikoagulantnom terapijom ili aspirinom, sada se smatra da je pre svega potrebno prepoznati bolesnike sa minimalnim tromboembolijskim rizikom, kojima zapravo nije potrebna nikakva preventivna terapija (ili mogu da uzimaju aspirin), dok je kod svih ostalih bolesnika sa AF indikovana oralna antikoagulantna terapija (ukoliko nema kontraindikacija) bez obzira da li je prisutan srednji ili visok stepen rizika od pojave tromboembolijskih komplikacija AF.^{8,45} Kao dopuna CHADS₂ skor predložen je prošireni CHA₂DS₂VASc skor (Tabela 2), koji uzima u obzir godine života počevši od 65-te, vaskularne bolesti i

Tabela 1. CHADS₂ šema za procenu tromboembolijskog rizika u atrijalnoj fibrilaciji

	Klinički parametar	Bodovi (max. 6)
C	Kongestivna srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore)	1
H	Hipertenzija	1
A	Starost > 75 godina	1
D	Diabetes mellitus	1
S	Ishemijski CVI/TIA/TE	2

CVI=cerebrovaskularni insult, TIA=tranzitorni ishemijski atak, TE=tromboembolije (sistemske)

ženski pol⁴⁵⁻⁴⁷, Tabela 2 i Slika 1. Prilikom procene rizika od tromboembolijskih komplikacija AF, neophodno je imati u vidu da tromboembolijski rizik ne zavisi od kliničkog tipa AF (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna) već od prisutnih faktora rizika.^{8,48,49}

Teškoće koje prate dugoročnu primenu oralnih VKA pokrenule su intenzivna istraživanja čiji je cilj da se formuliše pre svega bezbednija, a eventualno i efikasnija oralna antikoagulantna terapija. Klinički su najznačajnija ispitivanja dve grupe novih lekova – direktnih oralnih inhibitora trombina (dabigatran etikselat, AZD0837) i direktnih oralnih inhibitora faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, endoksaban, betriksaban i drugi). Dejstvo ovih lekova brže počinje i kraće traje, zbog čega su potrebne dve dnevne doze. Sa druge strane, ovi lekovi ne stupaju u tako veliki broj interakcija sa hranom i drugim lekovima, tako da je antikoagulantni efekat stabilan i nije potreban monitoring antikoagulantnog dejstva. Neki od ovih lekova već su pronašli kliničku primenu u prevenciji duboke venske tromboze posle ortopedskih hirurških intervencija, a očekuje se da uskoro budu odobreni i za prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF.

Efikasnost i bezbednost dabigatrana u odnosu na varfarin u prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF ispitana je u RE-LY studiji (the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etixelate trial).⁵⁰ U odnosu na varfarin, dabigatran 110mg dva puta dnevno je bio jednako efikasan, uz manju učestalost hemoragijskih komplikacija, dok je dabigatran 150mg dva puta dnevno bio efikasniji od varfarina uz sličnu učestalost hemoragijskih komplikacija.

Nedavno su prikazani i preliminarni rezultati AVERROES studije (The apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent strokes study) koja je prekinuta pre planiranog vremena, jer je nedvosmisleno dokumentovana superiorna efikasnost apiksabana 5mg dva puta dnevno u odnosu na aspirin 81-324mg dnevno, kod bolesnika nisu bili pogodni ili nisu želeli da uzimaju varfarin.⁸

Zaključak

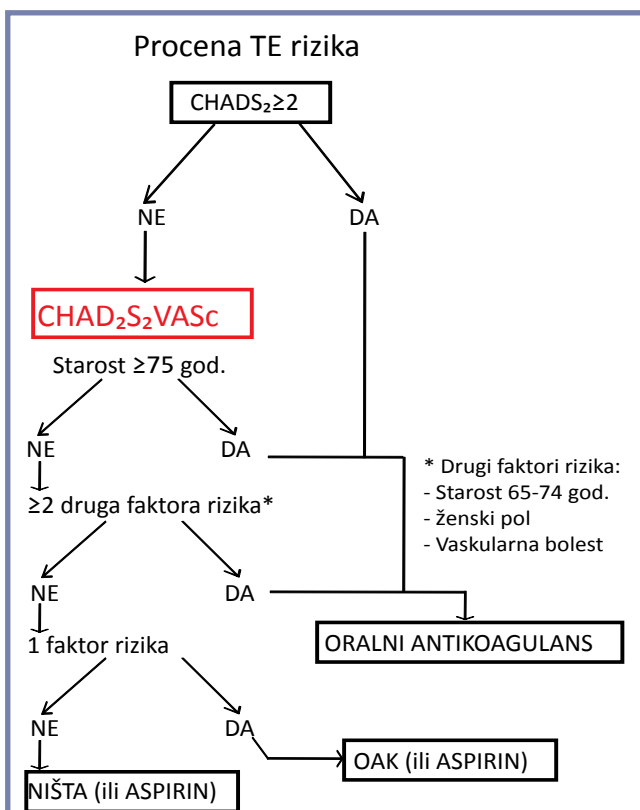
Atrijalna fibrilacija je najprevalentnija dugotrajna srčana aritmija u populaciji odraslih osoba. Ova aritmija ima kompleksnu etiopatogenezu i patofiziologiju, povećava mortalitet obolelih i povezana je sa značajno

Tabela 2. CHA₂DS₂VASc šema za procenu tromboembolijskog rizika u atrijalnoj fibrilaciji

	Klinički parametar	Bodovi (max. 9)
C	Kongestivna srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore)	1
H	Hipertenzija	1
A	Starost ≥ 75 godina	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Ishemijski CVI/TIA/TE	2
V	Vaskularna bolest (raniji infarkt miokarda, bolest perifernih arterija, plak u aorti)	1
A	Starost 65-74	1
Sc	Ženski pol	1

CVI=cerebrovaskularni insult, TIA=tranzitorni ishemijski atak, TE=tromboembolije (sistemske)

povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, od kojih je najvažniji ishemijski moždani udar. Detaljna procena tromboembolijskog rizika obavezna je kod svakog bolesnika sa AF, a odluku o načinu prevencije tromboembolizma treba donositi na osnovu prepoznatih faktora rizika, a nikako prema kliničkom obliku AF. Rezultati nedavno završenih multicentričnih, randomiziranih studija nagoveštavaju novu eru oralnih antikoagulantnih lekova koji su bezbedniji za svakodnevnu kliničku primenu, a moguće i efikasniji kod bolesnika sa AF.



Slika 1. Prevencija tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije. AF=atrijalna fibrilacija, TE=tromboembolijski rizik, OAK=oralni antikoagulans. Modifikovano iz Camm J i sar.⁸

Literatura

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham heart study. *Circulation* 2004;110:1042-1046.
- Chung SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammil SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation* 1998;98:946-52.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-e19.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
- Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954;16:189-94.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
- Davidson E, Rotenberg Z, Weinberger I, Fuchs J, Agmon J. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation. *Chest* 1989;95:1048-50.
- Rostagno C, Bacci F, Martelli M, Naldoni A, Bertini G, Gensini GF. Clinical course of lone atrial fibrillation since first symptomatic arrhythmic episode. *Am J Cardiol* 1995;76:837-9.
- Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999;137:686-91.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with ageing in patients with lone atrial fibrillation. A 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-56.
- Potpara T, Grujic M, Marinkovic J, Vujisic-Tesic B, Ostojic M, Polovina M. Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2010;67:132-5.
- Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:705-12.
- Allessie MA, Boyden PA, Camm JA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
- Fynn SP, Todd DM, Hobbs WJ, et al. Clinical evaluation of a policy of early repeated internal cardioversion for recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:135-41.
- Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.
- Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis P. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1064-70.
- Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:82-86.
- Ellinor PT, Low AF, MacRae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:222-6.
- Huang JL, Wen ZC, Lee WL, Chang MS, Chen SA. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1998;66:275-83.
- Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2009;84:15-23.
- Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157:243-52.
- Potpara T, Marinković-Erić J, Grujić M, Radojković-Ćirović B, Vujisić-Tešić B, Petrović M. The impact of diabetes mellitus on restoring and maintaining of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Srp Arh Celok Lek* 2002;130:189-92 (Serbian).
- Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
- Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736-42.
- Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al. The GIRAFA (Grup Integrat de Recerca en Fibril·lacio Auricular) Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:15-20.
- Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socioeconomic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace* 2005;7:211-20.
- Van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2117-24.
- Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:131R-138R.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
- Heart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

39. Potpara T, Lip G. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of atrial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Current pharmaceutical design* 2010;16:00-00 (in press).
40. Conolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
41. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effects of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-66.
42. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2006;110:354-8.
43. Nieuwlaet R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26.
44. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
45. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest* 2010;137:263-72.
46. Lip GY, Watson T, Shantsila E. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: is gender important? *Eur Heart J* 2006;27:1893-4.
47. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol* 2004;93:1422-5.
48. Potpara T, Grujic M, Vujisic-Tesic B, Ostojic M, Polovina M, Arandjelovic A, Mujovic N. The relationship between the type of atrial fibrillation and thromboembolic events. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:887-891 (Serbian).
49. Potpara T, Grujic M. A hundred years of atrial fibrillation: current knowledge and perspectives. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138:98-104 (Serbian).
50. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

Abstract

Contemporary aspects of diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation, and prevention of atrial fibrillation-related thromboembolism

Tatjana S. Potpara¹, Marija M. Polovina¹, Miodrag Č. Ostojic^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent sustained cardiac arrhythmia in the adult general population. AF is associated with significant cardiovascular morbidity and mortality, primarily due to a significantly increased risk of thromboembolic complications. Ischemic stroke is a severe thromboembolic complication of AF. In the setting of AF, stroke is more likely to be fatal or to cause a greater disability. Oral anticoagulation reduces the risk of stroke at the expense of an acceptable risk of bleeding complications. Thromboembolic risk stratification of AF patients and institution of appropriate thromboprophylaxis is obligatory.

In the present review, we present the summary of epidemiology and pathophysiology of AF and discuss the contemporary principles and future perspectives for the prevention of thromboembolism in patients with AF.

Optička koherentna tomografija-nova dijagnostička metoda u interventnoj kardiologiji

Zoran Perišić

Klinika za kardiologiju, Klinički centar u Nišu, Niš, Srbija
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

Sažetak

Optička koherentna tomografija (OCT) je modalitet invazivne dijagnostike baziran na upotrebi svetla. Na taj način se *in vivo* može posmatrati i analizirati tkivo u skoro histološkoj rezoluciji. U odnosu na intravaskularni ultrazvuk (IVUS) postiže se mnogo veća senzitivnost i specifičnost u analizi aterosklerotičnih promena na arterijama, periproceduralne traume krvnog suda i evaluacije pozicije stenta posle urađene perkutane koronarne intervencije (PCI). OCT može biti koristan u proceni karakteristika aterosklerotskog plaka uključujući i *in vivo* vizualizaciju debljine kape fibroateroma. Kasnijom analizom i kvantifikacijom makrofaga može se proceniti verovatnoća rupture plaka i pratiti povezanost između medikamentne terapije i stabilizacije plaka. Moguće je posmatrati epitelizaciju stratova stenta ili apoziciju stenta, koja može biti glavni razlog za ranu i kasnu trombozu stenta. U akutnom infarktu miokarda OCT može pokazati da li se radi o belom ili crvenom trombu i težinu tromboze u koronarnoj arteriji. Ovo su tek najvažnije od mogućih aplikacija OCT.

Ključne reči Optička koherentna tomografija, koronarna lezija, perkutane koronarne intervencije

Koronarna angiografija je postala univerzalni standard u vizualizaciji koronarnih arterija i predstavlja definitivnu ocenu koronarne bolesti na osnovu koje se donosi odluka o daljem kliničkom tretmanu. Međutim, postoji dosta ograničenja koja ima koronarna angiografija da bi se postigla optimalna interpretacija nalaza. Prvo, korektno viđenje lezije može biti ometeno preklapanjem sa bočnom granom, geometrijskom distorzijom ili skraćivanjem. Drugo, dvodimenzionalna slika koronarnog lumena ne omogućava sagledavanje zida krvnog suda, što rezultira malom senzitivnošću u proceni neokluzivnih i prividno nesignifikantnih plakova. Osim toga, angiografija ne može obezbediti informacije o morfologiji plaka kao što su njegov sastav, kalcifikacije i geometrija. Ova ograničenja imaju klinički značaj jer mogu dovesti do značajnog potcenjivanja ateroskleroze kod pojedinačnog pacijenta. U PCI to može dovesti do izbora loše proceduralne strategije ili izbora pogrešnog materijala – stenta obloženog lekom ili običnog metalnog stenta (DES vs. BMS).

Optička koherentna tomografija (OCT) je modalitet invazivne dijagnostike baziran na upotrebi svetla (blicu infra-crvenog u spektru).¹ Na taj način se *in vivo* može posmatrati i analizirati tkivo u skoro histološkoj rezoluciji. Ova rezolucija je deset puta veća od one kod IVUS-a. To omogućava kvalitetniju analizu aterosklerotičnih promena na arterijama, periproceduralnih trauma krvnog suda i evaluaciju pozicije stenta posle urađene PCI.

Princip rada OCT

OCT meri intenzitet odbijenih svetlosnih talasa i prevodi ove optičke ehoe u visoko-rezolutne dvodimenzionalne slike, koje su analogne ultrazvuku. Kako je brzina svetlosti mnogo veća od brzine zvuka, kašnjenje odbijenog svetlosnog talasa ne može biti direktno, već se koristi interferometrija. Ta znači da se svetlosni signal deli na dva dela: referentni signal, koji sadrži poznatu distancu, i signal uzorka, koji je stigao iz tkiva.² Reflektovani svetlosni signal iz tkiva se upoređuje sa svetlosnim signalom koji je prošao kroz poznatu distancu. Slika visoke rezolucije krvnog suda se pravi na osnovu poređenja ova dva signala (interferencija signala).

Upotreba svetlosti umesto ultrazvuka povlači i određene posledice. Rezolucija slike je deset puta veća u odnosu na IVUS, ali je zato penetracija u tkivo ograničena i manja. Za upotrebu OCT sistema potrebno je da krvni sud bude kratkotrajno bez krvi i ispunjen kontrastom jer crvena krvna zrnca mogu izazvati višestruka odbijanja i deformaciju svetlosnog signala. Na slici broj 1 prikazan je izgled normalne arterije uz pomoć OCT tehnologije.

Klinička primena OCT

Karakteristike aterosklerotičnog plaka

Akutni koronarni sindrom (AKS) je obično uzrokovan rupturom aterosklerotskog plaka sa posledičnim formiranjem tromba.³ Patološke karakteristike ovog plaka su:

1. veliko jezgro bogato lipidima,
2. tanka fibrozna kapa manja od 65 mikrona sastavljena od kolagena,
3. nakupine makrofaga na fibroznoj kapi i
4. neovaskularizacija plaka.

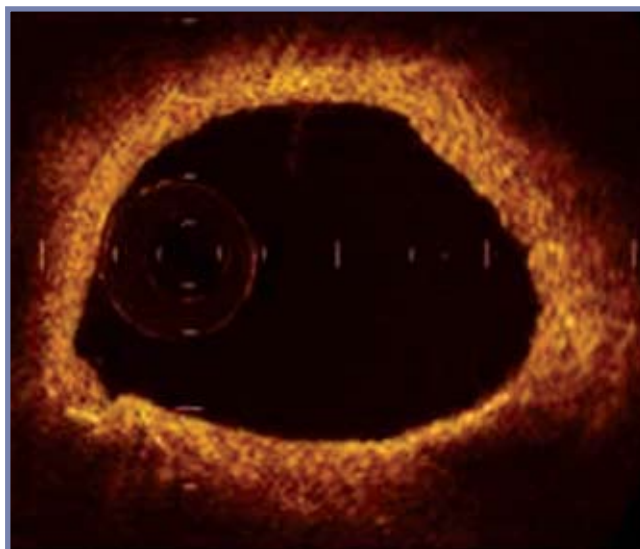
Sa kliničkog aspekta, identifikacija plaka sa visokim rizikom rupture koristila bi kako u boljem razumevanju ovog procesa tako i u terapijskim opcijama u sprečavanju ovog događaja koji može biti i fatalan.

OCT je u stanju da izdiferencija komponente plaka nalik na histološki presek. Na taj način se može pokazati fibrozni, fibro-kalcifikovani ili plak bogat lipidima.⁴ Fibrozni plak se na OCT prikazuje homogenim regionima obilnog signala; fibro-kalcifikovani plak pokazuje polja sa slabim signalom i jasno izraženim granicama; plak bogat lipidima se karakteriše slabim signalom i nejasnim, zamrljanim granicama. Senzitivnost i specifičnost OCT su veoma visoke i prema do sada objavljenim istraživanjima se kreću i do 97%. Na slici broj 2 prikazan je plak bogat lipidima.

Evaluacija vulnerabilnog plaka

Praćenje fibrozne kape plaka je važno jer je istanjenje kape glavna odrednica vulnerabilnosti plaka bogatog lipidima. Istanjenje fibrozne kape se uz pomoć OCT može odrediti sa mnogo većom senzitivnošću u odnosu na IVUS i koronarnu angioskopiju⁵. Nakon identifikacije rizične grupe pacijenata u grupi pacijenata sa AKS utvrđeno je da je u pacijenata koji su imali veću fizičku aktivnost bilo mnogo više pacijenata sa rupturom plaka u odnosu na pacijente koji su imali mali nivo fizičke aktivnosti⁶.

Ovo sugeriše da prag rupture plaka zavisi od nivoa fizičke aktivnosti. Jedna OCT studija pacijenata sa multiple plakovima sa istanjenom fibroznom kapom pokazala je da je učestalost rupture plakova u culprit i non-culprit lezijama značajno češća u pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (AIM) u odnosu na pacijente sa stabilnom anginom pectoris. Na slici broj 3 prikazan je plak



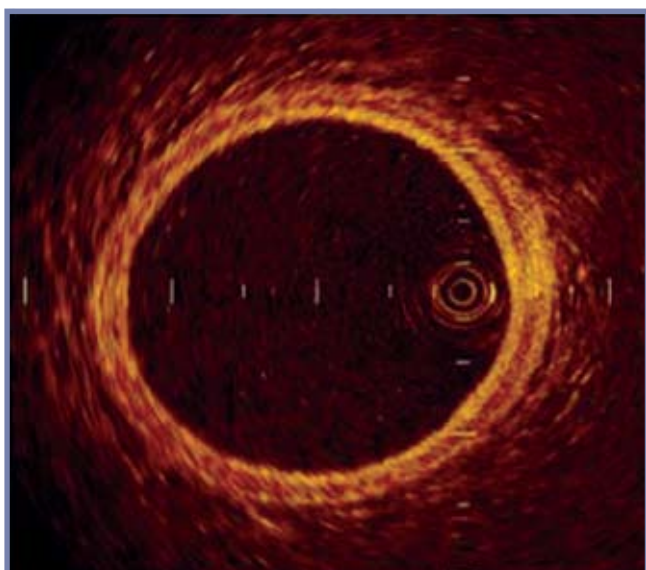
Slika 2. Plak bogat lipidima

sa veoma istanjenom fibroznom kapom i visokim rizikom za rupturu.

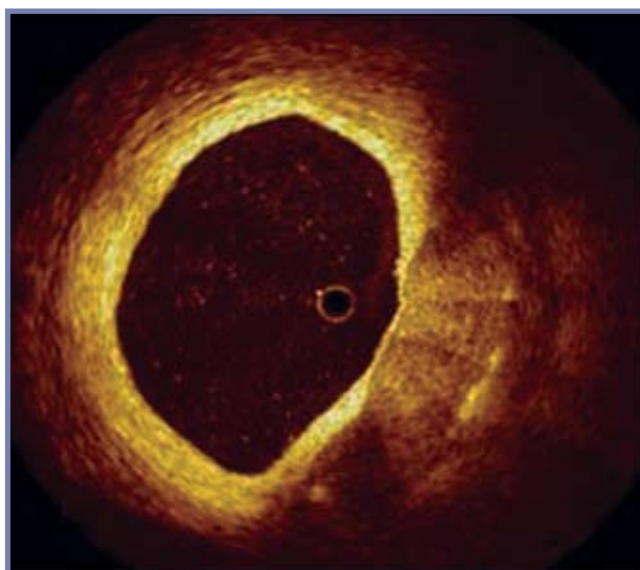
Kod pacijenata sa utvrđenim plakovima na koronarnim arterijama studije u kojima je korišćen IVUS pokazale su smanjenje volumena plaka nakon korišćenja terapije za smanjenje lipida.⁷ OCT je pokazao da dolazi do značajnog porasta debljine fibrozne kape tokom terapije statinima u periodu nakon AIM.⁸ To znači da je jedan od mehanizama stabilizacije plaka porast debljine kape fibroznog plaka.

Detekcija tromba

Ruptura plaka sa posledičnom trombozom je najčešći uzrok AKS. OCT je u stanju da napravi razliku između belog i crvenog tromba.⁹ Crveni tromb se pokazuje kao struktura jakog ehoa iza koje nema signala. Beli tromb se pokazuje kao struktura slabijeg ehoa. Razlog za ovu razliku je broj crvenih krvnih ćelija koji je mnogo veći u crvenom trombu. Na slikama broj 4 i 5 prikazani su beli i crveni tromb.



Slika 1. Normalna arterija



Slika 3. Plak sa istanjenom fibroznom kapom

Evaluacija stenta posle PCI

U eri stentova impregniranih lekom (drug eluting stents – DES), odnos između stratova stenta i zida koronarne arterije je ključni momenat. Stratovi stenta se lako mogu identifikovati pomoću OCT što omogućava procenu postojanja apozicije, neointimalne proliferacije ili tromboze stenta.

Akutni efekti stentiranja

OCT može identifikovati akutne efekte stentiranja na arterijskom zidu, kao što su disekcija zida arterije ispod stenta i prolaps tkiva.¹⁰ Disekcija i prolaps se mogu mnogo bolje videti uz pomoć OCT u odnosu na IVUS.

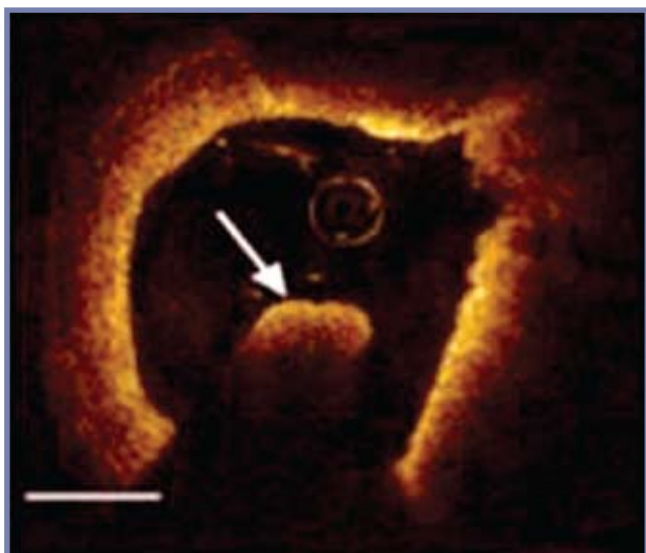
Pokrivanje stratova

Pokrivanje stratova endotelom se pokazalo kao najvažniji histološki prediktor tromboze stenta.¹¹ U ranijom

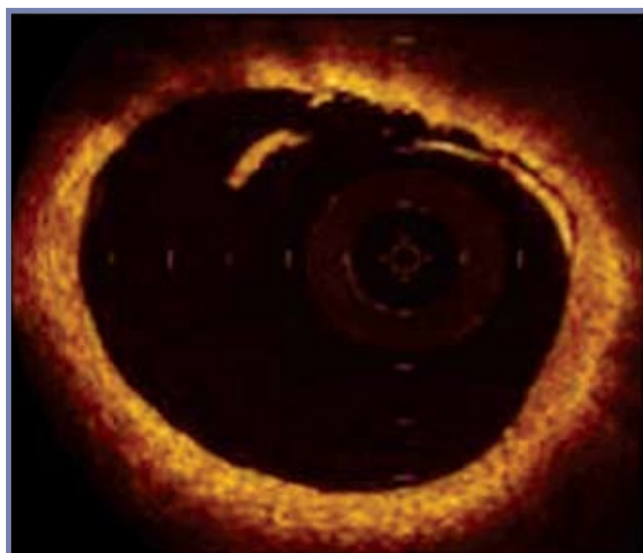
istraživanjima je pokazano da ako broj nepokrivenih stratova prelazi 30%, tromboza stenta je vrlo verovatna. Uz pomoć OCT se može pratiti i videti tanak sloj tkiva koji pokriva strat i može se izmeriti njegova debljina. OCT studije su donele neke nove informacije o pokrivanju stratova pri korišćenju DES. Nalaženi su nepokriveni stratovi i do 2 godine posle ugradnje DES sa sirolimusom.¹² Pokrivanje stratova varira zavisno od korišćenog stenta, polimera i leka. Uz pomoć OCT moguće je istražiti nezavisno sve ove parametre. Na slici broj 6 prikazana je endotelizacija stratova stenta.

Apozicija stenta

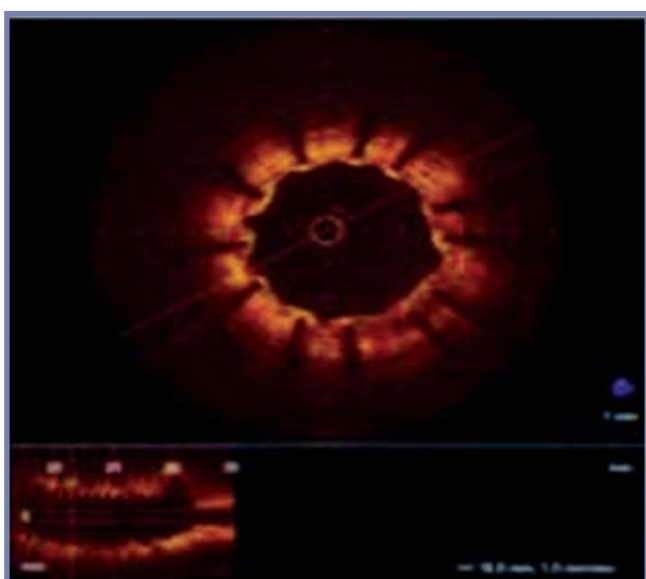
Procena postojanja apozicije stenta dobija na značaju posebno u DES eri, zbog njihovog većeg potencijala za trombozu. Ako je udaljenost od endoluminalne površine strata stenta veća od zbira debljine strata i debljine sloja polimera, može se govoriti o malapoziciji strata. OCT pokazuje da je pokrivanje ovakvih stratova sporije i



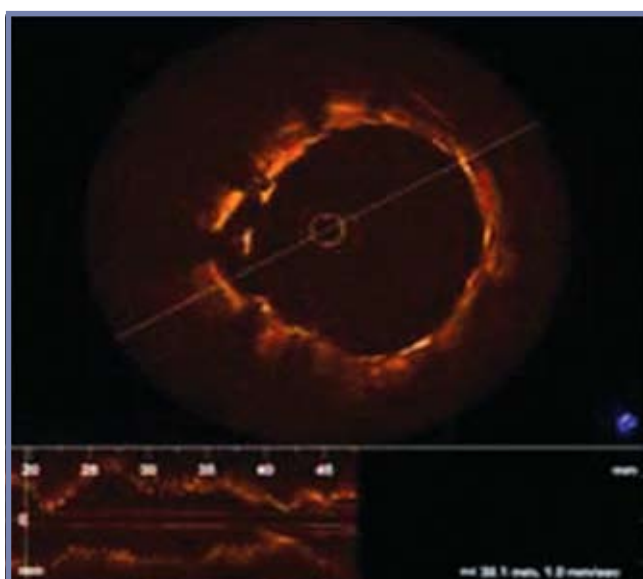
Slika 4. Crveni tromb u arteriji



Slika 5. Beli tromb u arteriji



Slika 6. Endotelizacija stratova



Slika 7. Apozicija stenta

slabije. Takođe, apozicija stenta je realna pretpostavka za brzu i kasnu trombozu.¹³ Na slici broj 7 prikazana je apozicija stenta.

Praćenje restenoze

OCT može biti veoma koristan u praćenju faktora koji doprinose restenozu posle implantacije stenta. Može se pratiti brzina epitelizacije posle ugradnje DES, moguće je registrovati sve komplikacije koje se mogu javiti tokom PCI.¹⁴ Uz pomoć OCT može se izmeriti stepen restenoze i proveriti efekat urađene intervencije u cilju rešavanja iste.

Periproceduralna procena lezije

U kliničkoj upotrebi IVUS nije dokazana njegova prednost u vođenju PCI u odnosu na angiografski vođenju PCI. Međutim, OCT može obezbediti nove informacije u specifičnim lezijama kao što je PCI na bifurkacijama, gde angiografija nije dovoljno specifična da obezbedi optimalnu terapijsku opciju. OCT može pokazati distribuciju plaka na karini što pomaže u odluci da li upotrebiti jedan ili dva stenta, kao i u izboru bifurkacione tehnike.¹⁵

Nova mogućnost upotrebe OCT su biodegradabilni stentovi. Oni predstavljaju jednu od perspektiva interventne kardiologije koja najviše obećava jer smanjuje mogućnost kasnih komplikacija koje se javljaju pri ugradnji stentova. Do sada je u praćenju pacijenata sa biodegradabilnim stentovima u praćenju korišćen IVUS, ali OCT može obezbediti mnogo preciznije informacije.¹⁶

Zaključak

OCT je modalitet invazivne dijagnostike baziran na upotrebi svetla koji omogućava in vivo sliku rezolucije od 10 mikrona. Ovakva rezolucija slike omogućava mnogo veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na IVUS. OCT ima veliku mogućnost kliničke primene: ispitivanje karakteristika aterosklerotičnog plaka, praćenje vulnerabilnog plaka, detekcija tromba i evaluacija stenta posle PCI. Mogućnosti OCT su i sagledavanje pokrivanja stratova, apozicije stenta i bolje tumačenje mehanizma tromboze i restenoze.

Literatura

1. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science*. 1997 Jun 27; 276(5321):2037-9.
2. Boppart SA, Bouma BE, Pitris C, et al. In vivo cellular optical coherence tomography imaging. *Nat Med* 1998;4:861-865.
3. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwarz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.
4. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640-1645.
5. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 933-939.
6. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, et al. Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Circulation* 2008; 118: 2368-2373.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, 295: 1556-1565.
8. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, et al. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2009; 202: 491-497.
9. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1713-1717.
10. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003, 89: 317-320.
11. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-2441.
12. Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 968-969.
13. Chen BX, Ma FY, Luo W, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart* 2008; 94: 566-570.
14. Barlis P, Sianos G, Ferrante G, et al. The use of intra-coronary optical coherence tomography for the assessment of sirolimus-eluting stent fracture. *Int J Cardiol* 2009; 134: 263-265.
15. Okamura T, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J* 2009; 158: 284-293.
16. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 373:897-910.

Abstract

Optical coherence tomography - a new diagnostic tool in interventional cardiology

Zoran Perišić

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Niš, Niš, Serbia

²University of Niš, Medical School, Niš, Serbia

Optical coherence tomography (OCT) is a light-based invasive imaging modality. That way OCT can be used to study tissues in vivo with near-histological resolution. Compared to intravascular ultrasound (IVUS) they have much higher sensitivity and specificity in clinical assessment of atherosclerotic tissue type, periprocedural vessel trauma and stent evaluation after percutaneous coronary intervention (PCI). OCT could be useful to distinguish plaque components including in vivo visualization of thin cap fibroatheroma. Advanced signal analysis and macrophage quantification might add predictive value for plaque rupture and to evaluate relationship between medical therapy and plaque stabilisation. It is possible to see strut tissue covering or stent apposition, which can be most important reason for early or late stent thrombosis. In acute myocardial infarction OCT could detect difference between red and white thrombus, and difficulty of the thrombosis in the coronary artery. These are just the most important applications of OCT.

CRESTOR[®]
rosuvastatin

AstraZeneca 

Detaljne informacije o leku dostupne su na zahtev
Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd., Augusta Cesarca 12, 11000 Beograd, Srbija, Tel: 011/3336-900, fax: 3674-310

Prediktori pojave srčane insuficijencije kod bolesnika lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u akutnom infarktu miokarda (kratkoročno 30-dnevno praćenje)

Ivana Nedeljković^{1,2}, Miodrag Ostojić^{1,2}, Bosiljka Vujisić-Tešić^{1,2}, Branko Jakovljević^{2,3}, Milan Petrović^{1,2}, Marija Boričić-Kostić¹, Danijela Trifunović¹, Branko Beleslin^{1,2}, Milan Nedeljković^{1,2}, Olga Petrović¹, Siniša Stojković^{1,2}, Goran Stanković^{1,2}, Jelena Stepanović^{1,2}, Ana Đorđević-Dikić^{1,2}, Vojislav Giga¹, Marko Banović¹, Milan Dobrić¹

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Koste Todorovića 8, Beograd, Srbija

²Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod: Srčana insuficijencija (SI) je česta komplikacija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) čak i nakon primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI). Stoga je cilj bilo definisanje uloge ehokardiografije (EHO) rađene pre pPCI kao i prediktora pojave SI kod bolesnika lečenih pPCI tokom praćenja od 30 dana.

Metod: Ispitana su 233 (173 muškaraca, starosti 57±11 godina) bolesnika kojima je urađena pPCI u toku STEMI kao i EHO pregled pre pPCI. Poseban značaj u proceni globalne funkcije leve komore (LK), bio je indeks miokardne performanse (MPI) - zbir perioda izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) i izovolumetrijske relaksacije (IVRT) podeljenog ejekcionim periodom (ET) ($MPI = (IVCT + IVRT) / ET$). Praćena je pojava SI tokom 30-dnevnog perioda posle pPCI.

Rezultati: Znaci SI nađeni su kod 43 (18%) bolesnika tokom perioda praćenja od 30 dana (24.12±11.00 dana). Univarijantni prediktori SI bili su: godine starosti, dijabetes, trajanje bola u grudima do pPCI (RSB), prednji AMI, visok nivo kreatin kinaze, ejekciona frakcija LK pre pPCI (EFLK), indeks pokretljivosti zida LK pre pPCI, stepen mitralne regurgitacije pre pPCI (MR), MPI pre pPCI, segment infarktne arterije (IRCA) i TIMI protok posle pPCI. Multivarijantni prediktori SI bili su: MPI pre pPCI ($p=0.001$), EF LK pre pPCI ($p=0.003$), segment IRCA ($p=0.003$), trajanje RSB do pPCI ($p=0.048$), i stepen MR ($p=0.035$). **Zaključak:** MPI, EFLK i stepen MR dobijeni pre pPCI zajedno sa segmentom IRCA i trajanjem RSB pre pPCI su najznačajniji prediktori SI u 30-dnevnom periodu praćenja potvrđujući značaj EHO pregleda pre pPCI u predikciji oporavka bolesnika lečenih pPCI.

Ključne reči akutni infarkt miokarda, ehokardiografija, primarne perkutane koronarne intervencije, srčana insuficijencija

Koronarna bolest srca je jedan od vodećih uzroka smrti i smanjene radne sposobnosti i predstavlja opšti zdravstveni i socijalno ekonomski problem kako u svetu tako i kod nas. Preporuke evropskih i američkih kardiologa izdvajaju posebnu podgrupu u okviru koronarne bolesti – akutne koronarne sindrome.^{1,2} Oni se javljaju u tri kliničke forme kao: nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI).

Uprkos impresivnom napretku u dijagnozi i lečenju STEMI je i dalje jedan od vodećih zdravstvenih problema. Razvoj STEMI je fatalni događaj kod jedne trećine bolesnika, sa smrtnim ishodom u toku prvog sata od nastanka AIM. Takođe, STEMI se dešava najčešće u naj-

produktivnijem životnom dobu tako da oporavak i invalidnost ovih bolesnika predstavlja ne samo zdravstveni već i psihosocijalni i ekonomski problem. Primena savremene terapije dovodi do naglog opadanja mortaliteta, zbog čega je rana dijagnoza i procena ozbiljnosti akutnog infarkta miokarda veoma značajna.³ Međutim, uprkos savremeniom lečenju srčana insuficijencija je i dalje česta komplikacija u periodu nakon primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI).

Klinički simptomi od dipneje do stanja šoka koreliraju sa specifičnim parametrima funkcije leve komore zbog čega je ehokardiografija značajna metoda u dijagnostici i proceni ozbiljnosti AIM.⁴ Najraniji poremećaj je smanjenje komplijanse (rastegljivosti) leve komore koje se javlja kada infarkt zahvati 8% leve komore. Kada

poremećaji kinetike zahvate preko 15% leve komore dolazi do smanjenja ejekcione frakcije i porasta end-dijastolnog volumena. Sa porastom količine disfunkcionalnog miokarda raste i verovatnoća pojave simptoma srčane insuficijencije. Kada poremećaj funkcije zahvati preko 25% miokarda leve komore javljaju se klinički znaci srčane insuficijencije, a kada je zahvaćeno preko 40% nastupa kardiogeni šok čiji je ishod najčešće fatalan.

Naša radna hipoteza je bila da će ehokardiografski parametri dobijeni tokom STEMI neposredno pre pPCI imati prognostički značaj u predviđanju pojave srčane insuficijencije tokom kratkoročnog 30-dnevnog praćenja bolesnika lečenih pPCI. Shodno tome cilj rada je bilo definisanje uloge ehokardiografije u STEMI pre pPCI u predikciji pojave srčane insuficijencije kao i utvrđivanje značajnih prediktora pojave srčane insuficijencije kod bolesnika lečenih pPCI u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) tokom kratkoročnog praćenja od 30 dana.

Metodologija

Studirana populacija

Ispitivanje je sprovedeno u Sali za kateterizaciju srca i Kabinetu za ehokardiografiju srca Klinike za kardiologiju, KCS. U našu studiju je uključeno 233 bolesnika sa STEMI, kojima je urađena pPCI u toku STEMI i koji su zadovoljavali kriterijume za uključivanje u studiju. Studija je većim delom prospektivna, a jednim delom i retrospektivna, populacionog tipa sa unapred neograničenim brojem bolesnika sa STEMI, koji zadovoljavaju kriterijume za sprovođenje pPCI.

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda je postavljena na osnovu prisustva kriterijuma za dijagnozu STEMI. Kao obavezan uslov za uključivanje u studiju bilo je prisustvo tipičnih EKG promena za infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta ≥ 1 mV trajanja dužeg od 0.08 s od J tačke u najmanje 2 susedna odvoda; i jedan od 2 preostala kriterijuma: 1) produženog tipičnog anginoznog bola u grudima u trajanju više od 20 minuta; 2) karakterističan rast kardiospecifičnih enzima (kreatin kinaza) najmanje 2 puta većih od referentnih vrednosti.

Kod svih bolesnika je neposredno pre pPCI urađen kompletan ehokardiografski pregled, a zatim hitna dijagnostička koronarografija standardnom procedurom i primarna PCI sa ugradnjom endovaskularne proteze (stenta). Tako su osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju bili: akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, postojanje značajne koronarne bolesti koja je zahtevala pPCI sa ugradnjom stenta u infarktenu arteriju, ehokardiografski potvrđen poremećaj u regionalnoj kontraktilnosti LK korespondentan sa elektrokardiografskom i angiografskom lokalizacijom STEMI, kvalitetan ehokardiografski snimak.

Kriterijumi za isključivanje, odnosno ne uzimanje u obzir za dalje ispitivanje su bili sledeći: odsustvo STEMI, odsustvo značajne koronarne bolesti, koronarna bolest srca koja zahteva hiruršku revaskularizaciju tako da pPCI

nije rađena, pacijenti bez ehokardiografskog pregleda pre pPCI, loš akustični prozor, kongenitalne ili značajne valvularne bolesti srca.

Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta KCS, a svi pacijenti su potpisali saglasnost da su upoznati sa svim komplikacijama i rizicima angioplastike, i da će pre pPCI u STEMI biti urađen ehokardiografski pregled što samo po sebi ne nosi nikakav dodatni rizik za pacijenta niti značajno odlaže proceduru.

Srčana insuficijencija je prema preporukama definisana prisustvom: simptoma (nedostatak vazduha u miru i pri naporu i/ili zamora), znakova (tahikardija, pleuralni izliv, plućna kongestija, periferni edemi, hepatomegalija), i objektivnih dokaza poremećaja srčane strukture i funkcije u mirovanju (uvećane srčane senke na rendgenskom snimku, ehokardiografski znaci poremećene srčane funkcije (EF LK $< 45\%$).^{5,6} Praćena je pojava srčane insuficijencije kod bolesnika sa STEMI od samog prijema do otpusta iz bolnice posle pPCI. Ehokardiografski pregled je rađen kod svih bolesnika pre pPCI, a kod većine bolesnika i tokom intrahospitalnog perioda praćenja.

Ehokardiografska analiza

Ehokardiografski pregled vršen je u Sali za kateterizaciju srca pre pPCI na aparatu Sequoia C256 Acuson Siemens Mountain View, Calif. Pacijenti su pregledani u levom bočnom položaju uz korišćenje parasternalnog uzdužnog i poprečnog preseka, kao i apikalnih preseka sa 4, 2 i 3 šupljine. Sve studije su snimane na VHS video kasete.

End-dijastolne i end-sistolne dimenzije LK merene su u uzdužnom parasternalnom preseku, M-modom, kao i debljina zidova LK.⁷ End-dijastolni (EDV) i end-sistolni (ESV) volumeni LK kao i ejekciona frakcija LK određeni su 2-D ehokardiografijom prema Simpsonovom pravilu u apikalnom preseku LK sa 4 i 2 šupljine i podrazumeva iscrtavanje unutrašnje konture endokarda na kraju diastole i sistole.⁸

Za analizu regionalne funkcije LK korišćen je 17-segmentni model, a segmentna pokretljivost zidova LK ocenjena je kao: normokinezija - 1, hipokinezija - 2, akinjezija - 3 i diskinezija - 4. Računali smo indeks pokretljivosti zida LK (WMSI) kao zbir ocena svih vizualizovanih segmenata podeljen brojem segmenata. Neophodno je pratiti i sistolno debljanje endokarda da bi se miokardna ishemija i/ili nekroza mogle bolje proceniti.^{9,10}

Poseban značaj u proceni globalne funkcije LK u AIM, kao i tokom praćenja bolesnika nakon PCI ima Indeks miokardne performanse (MPI)^{11,12} koji smo određivali pulsni doplerom. To je pokazatelj globalne funkcije LK koji sadrži podatke o sistolnoj i dijastolnoj funkciji. Računala se kao zbir perioda izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) i perioda izovolumetrijske relaksacije (IVRT) podeljenog ejekcionim periodom (ET): $MPI = (IVCT + IVRT) / ET$.

Ishemijska mitralna regurgitacija (MR) je česta komplikacija tokom AIM i prediktor je loše prognoze.^{13,14} Stepen mitralne regurgitacije određen je na osnovu veličine

centralnog mlaza u odnosu na površinu leve pretkomore. Mlaz MR površine 15% ocenjen ocenom 1 (MR 1+), 25% ocenom 2 (MR 2+), 35% ocenom 3 (MR 3+) i 60% površine leve pretkomore ocenom 4 (MR 4+).¹⁵

Primarna perkutana koronarna intervencija

Primarne perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa akutnim infarktom rađene su u Sali za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Posle standardne medikamentne pripreme (sa Aspirinom (300 mg), Plavix-om (8 x 75 mg) pre pPCI, kod bolesnika je plasiran intraarterijski uvodnik, a potom i odgovarajući kateter vodič. Posle davanja intravenski Heparina (70 IU x kg) učinjeni su dijagnostički angiogrami i pristupljeno je koronarnoj intervenciji na infarktnoj koronarnoj arteriji. Koronarne intervencije su vršene standardnom tehnikom sa predilatacijom odgovarajućim balonom tamo gde je to smatrano neophodnim, a potom plasiranjem intrakoronarnog stenta. Kod pojedinih pacijenata je po odluci operatora rađena tromboaspiracija i promena IIb/IIIa antagonista. Pre i posle pPCI određen je TIMI protok infarktne arterije koji je kasnije bio jedan od posmatranih parametara u predikciji srčane insuficijencije.^{16,17}

Statistička analiza

Studija je većim delom prospektivna, a jednim delom i retrospektivna, populacionog tipa sa unapred neograničenim brojem bolesnika sa AIM sa elevacijom ST segmenta, koji zadovoljavaju kriterijume za sprovođenje primarne PCI.

Svi podaci su unešeni u specijalnu kreiranu bazu podataka, a potom statistički obrađeni u statističkom programu SPSS (verzija 11.5. Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćene: mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna

Tabela 1. Demografski i klinički podaci u studiranoj populaciji (n=233)

Posmatrano obeležje	N	%
Pol (muški)	173	74%
Prethodni infarkt miokarda	32	14%
Prethodna angina pectoris	78	33%
Anteroseptalni AIM	100	43%
Povišen holesterol (≥ 5.0 mmol/L)	183	78%
Povišen krvni pritisak ($\geq 140/90$ mmHg)	167	72%
Dijabetes	38	16%
Pušenje	94	40%
Pozitivna porodična anamneza	112	48%

devijacija, standardna greška), od metoda analitičke statistike u radu su našli primenu, Hi-kvadrat test, Student-ov t-test za vezane i nezavisne uzorke, Mann-Whitney U-test, Pearson-ov test korelacije, Spearman-ov test korelacije, relativni rizik, multivarijantna logistička regresiona analiza. Statistička značajnost je postavljena na $p \leq 0.05$.

Rezultati

Ispitivana populacija. Karakteristike bolesnika pre primarne PCI

U ispitivanje je uključeno 233 bolesnika (173 muškaraca i 60 žena, prosečnih godina starosti 58 ± 10 godina, od 33 do 83 godine) sa znacima akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI), radi hitne koronarne angiografije i primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI).

Znaci anteroseptalnog ili anteriornog infarkta miokarda bili su prisutni kod 100 bolesnika (43%), dok su 133 (57%) pokazivala znake inferiornog ili inferolateralnog infarkta.

Prethodni infarkt miokarda su prebolela 32 (14%) bolesnika. Od toga, 12 (5%) bolesnika je ranije prebolelo infarkt anteriorne ili anterolateralne lokalizacije, 20 (9%) je prebolelo infarkt ostalih lokalizacija, a 201 (86%) je primljen bez predhodnog infarkta, kao prvi AIM.

Demografske i kliničke karakteristike studirane populacije date su u Tabeli 1. Srednje vreme od početka infarktne boli u grudima do primarne PCI bilo je 222 ± 150 minuta (od 20 do 720 min).

Nakon ehokardiografskog pregleda pacijentima je urađena hitna koronarna angiografija, a zatim i pPCI infarktne arterije. Angiografski podaci su predstavljeni na Tabeli 2.

Segmentna distribucija lezija na infarktним koronarnim arterijama je bila sledeća: prednja descendentna (LAD) koronarna arterija kod 105 bolesnika (57 proksimalna, 51 medijalna, 2 distalna segmenta LAD), cirkumfleksna grana (Cx) leve koronarne arterije kod 35 bolesnika (5, proksimalna, 12 medijalna, 18 distalna

Tabela 2. Angiografske karakteristike studirane populacije pre pPCI

Karakteristika	n	%
Broj zahvaćenih krvnih sudova		
1-sudovna KB	103	44
2-sudovna KB	78	34
3-sudovna KB	52	22
Infarktne arterije		
LAD	105	46
Cx	35	15
RCA	88	39
TIMI protok pre PCI		
TIMI 0	196	84
TIMI 1	23	10
TIMI 2	14	6

LAD-prednja descendentna koronarna arterija; Cx – cirkumfleksna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;

segmenta Cx) i desna koronarna arterija (RCA) kod 88 bolesnika (48 proksimalna, 26 medijalna, 14 distalna segmenta RCA).

Pojava srčane insuficijencije kod bolesnika lečenih primarnom PCI nakon 30 dana praćenja. Korelacija sa kliničkim, demografskim, angiografskim i ehokardiografskim parametrima

Nakon pPCI pacijenti su hospitalizovani u koronarnoj jedinici Urgentnog centra KCS radi daljeg lečenja i oporavka. Kratkoročno kliničko praćenje trajalo je 24 ± 11 dana (od 1 do 30 dana) tokom intrahospitalnog lečenja nakon pPCI.

Od ukupnog broja bolesnika primljenih zbog STEMI, znaci srčane insuficijencije tokom perioda praćenja javili su se kod 43 (18%) bolesnika.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom bili su stariji, imali su povećanu učestalost dijabetesa. Takođe, kod njih je bio zastupljeniji anteriorni ili anteroseptalni AIM koji zahvata veći deo miokarda LK, imali su značajno duže trajanje bola od početka infarkta do pPCI i značajno višu koncentraciju kreatin kinaze u krvi u odnosu na pacijente bez srčane insuficijencije (Tabela 3).

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom značajno su se razlikovali u odnosu na infarktenu arteriju od bolesnika bez srčane insuficijencije ($p=0.002$). Pokazano je da je u grupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom najzastupljenija bila prednja descedentna koronarna arterija u 72% bolesnika, dok je u grupi bolesnika bez srčane insuficijencije ona bila zastupljena u 42% slučajeva ($p<0.0001$).

Segmentna distribucija lezija na infarktним arterijama kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom pokazala je predominaciju lezija proksimalnih i medijalnih segmenata, prednje descedentne koronarne arterije u 72% bolesnika koji ishranjuju najveći deo miokarda LK, dok su takve lezije bile zastupljene kod bolesnika bez srčane insuficijencije u 40% bolesnika što se statistički značajno razlikovalo ($p<0.0001$).

Nije bilo značajne statističke razlike kada je u pitanju TIMI protok infarktne arterije pre same pPCI kod bolesnika

sa i bez srčane insuficijencije. U obe grupe bolesnika predominantno je bilo zastupljen TIMI 0 protok pre pPCI ($p=0.389$).

Pacijenti sa i bez srčane insuficijencije razlikovali su se značajno po postignutom TIMI protoku nakon pPCI ($p=0.004$). U grupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom 2% bolesnika je imalo TIMI 0 protok nakon pPCI, 17% TIMI 2 protok, i 81% bolesnika TIMI 3 protok nakon pPCI. Kod bolesnika bez srčane insuficijencije nije bilo slučajeva sa TIMI 0 protokom, TIMI 2 protok postignut je kod 5% bolesnika, dok je većina od 95% bolesnika imala TIMI 3 protok posle primarne PCI.

Analizom ehokardiografskih parametara utvrđeno je da su pacijenti sa srčanom insuficijencijom imali veće end-sistolne dimenzije LK ($p<0.0001$), end-sistolni volumen LK ($p<0.0001$), i end-sistolni volumen indeks LK ($p<0.0001$) pre primarne PCI (Tabela 4).

Takođe, u grupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom EF LK je bila značajno manja pre primarne PCI ($p<0.0001$), WMSI ($p<0.0001$) je bio povećan, a MPI LK koji je bio značajno viši kod ovih bolesnika potvrdio je značajno lošiju globalnu funkciju ($p<0.0001$).

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom značajno su se razlikovali i po stepenu mitralne regurgitacije (MR) procenjene u toku AIM pre pPCI ($p<0.0001$). U grupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom pre same intervencije u AIM mitralna insuficijencija od 3+ bila je zastupljena kod 2% bolesnika, a umerena MR od 2+ u 49% bolesnika. Umerena do izražena MR nađena je u AIM pre pPCI kod 51% bolesnika koji su u periodu oporavka nakon pPCI imali znake srčane insuficijencije. Takođe, u grupi sa srčanom insuficijencijom nije bilo bolesnika bez MR. Nasuprot tome, kod bolesnika bez znakova srčane insuficijencije bez MR je bilo 7% bolesnika, blaga MR od 1+ bila je pristna u 74%, a umerena MR od 2+ kod 19% bolesnika. Nije bilo bolesnika sa izraženom MR u grupi bolesnika bez srčane insuficijencije.

Multivarijantna logistička regresiona (Tabela 5) analiza pokazala je da su nezavisni prediktori pojave srčane insuficijencije u kratkoročnom periodu praćenja bolesnika nakon pPCI bili: povećan MPI LK pre pPCI ($p<0.0001$), manja EF LK pre pPCI ($p=0.003$), segment infarktne arterije- sa povećanom učestalošću proksimalnog i medijalnog

Tabela 3. Razlika kliničkih, demografskih i angiografskih karakteristika bolesnika sa i bez srčane insuficijencije tokom 30 dana praćenja nakon pPCI

Ispitivano obeležje	Pacijenti sa srčanom insuf. n=43	Pacijenti bez srčane insuf. n=190	p
Starost (god)	61.42±13.07	57.42±9.86	0.025
Pol (muški)	65%	76%	0.13
Prethodni IM	19%	13%	0.30
Prethodna angina pectoris	44%	31%	0.10
Dijabetes	28%	14%	0.023
Hipertenzija	74%	71%	0.658
Prednji AIM	67%	37%	<0.0001
Dužina trajanja bola u grudima do pPCI (min)	326±188	194±133	<0.0001
Maksimalni nivo CK (U/L)	4225±2491	2102±1499	<0.0001

Tabela 4. Razlike ehokardiografskih parametara među grupama bolesnika sa i bez srčane insuficijencije tokom 30 dana praćenja posle pPCI

Ispitivano obeležje	Bolesnici sa srčanom insuf. (n=43)	Bolesnici bez srčane insuf. (n=190)	p
EDDLK pre pPCI (cm)	5.39±0.66	5.28±0.53	0.233
ESDLK pre pPCI (cm)	3.98±0.34	3.56±0.55	<0.0001
EDV LK pre pPCI (ml)	126.91±91	46.16	0.067
ESV LK pre pPCI (ml)	79.29±33.01	53.02±20.45	<0.0001
EDVI LK (ml/m2)	65.45±22.91	58.27±16.42	0.057
ESVI LK (ml/m2)	40.91±16.72	27.33±10.19	<0.0001
EF LK pre pPCI(%)	37.99±6.74	53.16±8.21	<0.0001
WMSI pre pPCI	1.48±0.21	1.24±0.18	<0.0001
MPI LK pre pPCI	1.08±0.18	0.70±0.21	<0.0001

EDD LK – end-dijastolna dimenzija LK; ESD LK- end-sistolna dimenzija LK; EDV LK – end-dijastolni volumen LK; ESV LK – end-sistolni volumen LK; EDVI LK – end-dijastolni volumen indeks LK; ESVI LK – end-sistolni volumen indeks LK; EF LK – ejeckiona frakcija LK; WMSI - indeks pokretljivosti zida LK; MPI LK – indeks miokardne performanse LK;

segmenta LAD ($p=0.003$), produženo trajanje bola u grudima do pPCI ($p=0.048$) i povećan stepen mitralne regurgitacije pre pPCI ($p=0.035$).

S obzirom na to da je EF LK klasičan parametar za predstavljanje funkcije LK, ispitali smo povezanost MPI LK sa EF LK. Pokazana je značajna negativna korelacija MPI LK sa EF LK gde porast vrednosti MPI prati sniženje veličine EF LK. (Slika 1)

Pošto je poznato da je WMSI kvantitativna mera veličine miokardne disfunkcije, ispitali smo povezanost EF LK izmerene pre PCI sa WMSI LK određenog takođe tokom AIM pre pPCI (Slika 1). Kao što je očekivano, pokazana je značajna korelacija EF LK i WMSI u AIM pre pPCI ($r = -0.067$, $p < 0.0001$).

Ispitivanjem odnosa MPI LK sa veličinom miokarda koji je zahvaćen akutnim infarktom predstavljenog WMSI, pokazana je značajna korelacija ($r=0.56$, $p < 0.0001$). (Slika 2).

Diskusija

Dijagnoza i procena akutnog infarkta miokarda je značajan klinički izazov zbog potrebe prepoznavanja patoloških promena radi primene adekvatne terapije i revaskularizacije u što kraćem vremenskom periodu. Suština ovog pristupa jeste što ranije otvaranje infarktne arterije i sprečavanje posledica produžene ishemije.

Tako smo predložili primenu ehokardiografije kod bolesnika sa AIM, pre pPCI, ne samo u dijagnostičke već i prognostičke svrhe. Što se tiče neposrednog naučnog doprinosa obrađene teme, izabran je problem koji nije obrađen u dosadašnjoj literaturi, a to je upotreba ehokardiografije pre pPCI u STEMI, i njen dijagnostički i prognostički značaj kada je u pitanju oporavak miokardnog tkiva u kratkoročnom periodu praćenja bolesnika nakon pPCI. Ispitivana je populacija bolesnika lečenih pPCI u STEMI koja nije bila selekcionirana i koja predstavlja realnu kliničku praksu.

Pojava srčane insuficijencije kod bolesnika sa AIM lečenih primarnom PCI

U prvih 30 dana praćenja nakon pPCI srčana insuficijencija se javila u 43 (18%). Multivarijantni prediktori srčane insuficijencije u ovom kratkoročnom periodu bili su: veća vrednost MPI LK pre pPCI, smanjena EF LK pre pPCI, veći stepen mitralne regurgitacije pre pPCI, produženo trajanje bola u grudima pre pPCI i zastupljenost proksimalnih i medijalnih segmenata prednje descentne koronarne arterije kao infarktne arterije.

Kato i sar.¹⁸ su analizirali ulogu MPI u predikciji oporavka LK kod bolesnika nakon pPCI. Praćena su 32 bolesnika sa prvim anteroseptalnim AIM i okluzijom LAD sa uspešnom pPCI. Zaključili su da je MPI LK dobijen 2 dana nakon pPCI pokazatelj ranog stanja koronarne mikrocirkulacije procenjene transtorakalnom rezervom koronarnog protoka (CFR) i značajan je prediktor oporavka leve komore tako što je veći MPI korelisao sa poboljšanjem regionalnog WMSI, sa pogoršanjem EF LK i povećanjem volumena LK. U našoj studiji nismo radili ehokardiografski pregled u ranoj fazi oporavka nakon pPCI, ali imali smo znatno veći broj bolesnika koji su praćeni ($n=233$) i posmatranih obeležja, među kojima je MPI pokazao najveći prediktivni značaj.

U našoj grupi pacijenata MPI pre pPCI je pokazivao značajnu korelaciju sa WMSI pre pPCI kao merom veličine disfunkcionalnog miokarda. Mi nismo radili testove za procenu vitalnosti miokarda nakon pPCI, ali su Norager i sar.¹⁹ pokazali da je MPI dobar pokazatelj ireverzibilno oštećenog miokarda čime se može objasniti značajna veza MPI i pojave srčane insuficijencije kod naših bolesnika. Oni su u svojoj studiji radili niskodozni dobutaminski test za ispitivanje vitalnosti miokarda tokom prva 24h od AIM. Pokazano je da porast MPI tokom ovog testa koreliše sa dilatacijom LK nakon 6 meseci. Kao i u našem radu pokazano je da je MPI indikator loše rezerve LK i da predviđa lošu funkciju.

Rana reperfuziona terapija nezavisno od metode koja se koristi (tromboliza ili pPCI), predstavlja najznačajniji

faktor koji utiče na spašavanje miokarda od ireverzibilnog oštećenja. Bolognese i sar su pokazali korist od pPCI u spašavanju miokarda zbog ranog uspostavljanja protoka u poređenju sa trombolizom.²¹ Mi smo u našem radu pokazali značaj dužine trajanja bola u grudima do pPCI. Produženo trajanje bola u grudima značajno je uticalo na smanjenje EF LK u AIM pre pPCI, i bilo je multivarijantni prediktor pojave srčane insuficijencije kod bolesnika lečenih pPCI u toku prvih 30 dana praćenja. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom imali su duže trajanje bola do pPCI (326 min vs 194 min; $p < 0.0001$).

U našoj studiji nađena je veća učestalost dijabetesa u grupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom (28% vs 14%; $p = 0.023$) tokom 30-dana praćenja nakon pPCI. To je u skladu sa radom Carrabbe i sar.²² koji su pokazali su da je srčana insuficijencija nakon AIM češća u subpopulaciji bolesnika sa dijabetesom. Parodi i sar.²³ su u populaciji od 953 bolesnika sa AIM lečenih pPCI, pratili 325 bolesnika sa hipertenzijom u odnosu na pojavu srčane insuficijencije tokom 5 godina. Ehokardiografski pregled je rađen na prijemu, a kontrolni posle 1 i 6 meseci. Oni su utvrdili da je hipertenzija učestalija kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (7% vs 3%; $p = 0.014$) čak i nakon uspešne pPCI. Međutim, našoj populaciji nije bilo značajne razlike u učestalosti hipertenzije kod bolesnika sa i bez srčane insuficijencije (74% vs. 71%, $p = 0.658$).

Prethodne studije su pokazale da pacijenti sa AIM imaju veliku korist od brzog i kompletnog uspostavljanja koronarnog protoka u infarktnoj arteriji i da je primarna PCI superiorna u odnosu na trombolizu za ranu reperfuziju u STEMI: redukuje kratkoročni mortalitet, nefatalne reinfarkte i cerebrovaskularne događaje, kao i kombinovane neželjene događaje.²³ Takođe druge studije su pokazale i da loša reperfuzija nakon PCI dovodi do slabog oporavka leve komore i povećanog mortaliteta zbog srčane insuficijencije u kratkoročnom praćenju.²⁴⁻²⁶ Naši bolesnici sa i bez srčane insuficijencije razlikovali su se značajno po postignutom TIMI protoku nakon pPCI što je bilo značajno u univarijsnoj regersionoj analizi. U grupi bolesnika sa srčanom insuficijencijom 2% bolesnika je imalo TIMI 0 protok nakon pPCI, dok je TIMI3 postignut kod 83% bolesnika. Kod bolesnika bez srčane insuficijencije

nije bilo slučajeva sa TIMI 0 protokom, dok je većina od 95% bolesnika imala TIMI 3 protok.

Ograničenja studije

Naša studija je bila populaciona bez selekcioniranih bolesnika u smislu određene lokalizacije AIM i određene infarktne arterije. Sem toga jedan broj bolesnika je imao i prethodni IM što je dodatni faktor za pojavu srčane insuficijencije. Takođe tokom trajanja naše studije nisu organizovana noćna dežurstva kao i rad vikendom u kabinetu za ehokardiografiju tako da veliki broj bolesnika nije uključen u studiju, kao što nisu uključeni ni najteži bolesnici jer je prioritet bila što ranija pPCI tako da nije rađen preproceduralni ehokardiografski pregled. Jedno od ograničenja studije bilo je i to što u proceni pojave srčane insuficijencije nije određivana koncentracija BNP-a i proBNP-a, a koje su sadržane u preporukama. Takođe, nije rađena procena stanja mikrocirkulacije posle pPCI da bi se mogla analizirati povezanost sa ehokardiografskim parametrima.

Zaključak

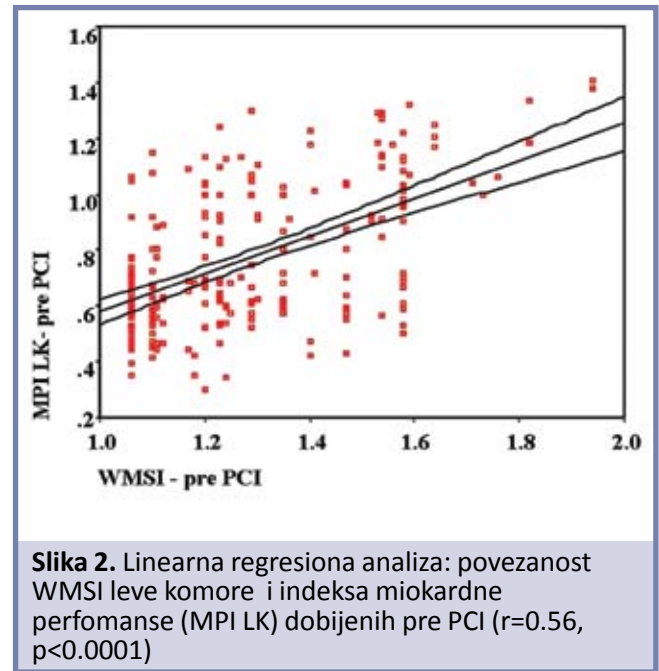
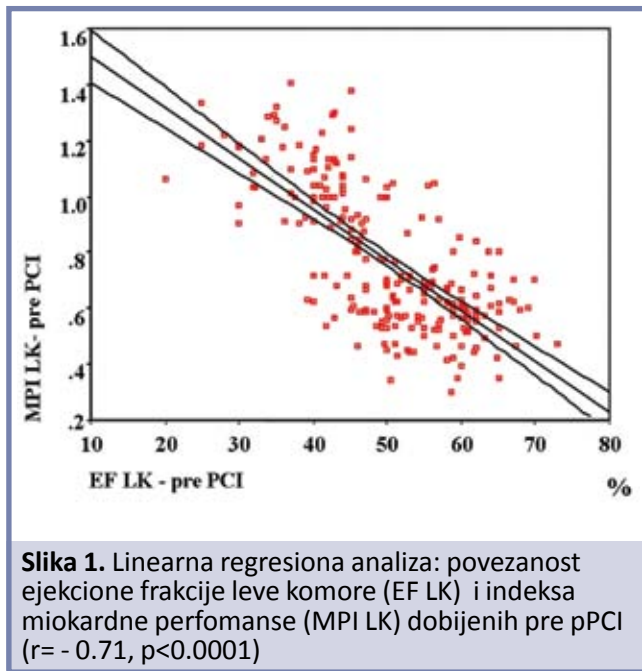
Ehokardiografski pregled kod bolesnika sa STEMI rađen pre pPCI predstavlja veoma značajnu kliničku metodu za dijagnozu, procenu veličine i ozbiljnosti disfunkcije leve komore.

Takođe, preproceduralna ehokardiografija omogućava predikciju pojave srčane insuficijencije u kratkoročnom periodu kod bolesnika (18%) lečenih pPCI u STEMI. Manja ejekciona frakcija, veći indeks miokardne performanse, veći stepen mitralne regurgitacije pre pPCI, zajedno sa većom učestalošću stenoze na proksimalnom i medijalnom segmentu prednje descedentne koronarne arterije kao infarktne lezije i produženim trajanjem infarktong bola u grudima do prvog kontakta predstavljaju nezavisne prediktore pojave srčane insuficijencije tokom 30-dnevnog praćenja bolesnika nakon pPCI.

Tabela 5. Prediktori pojave srčane insuficijencije tokom 30 dana praćenja bolesnika lečenih pPCI: ultivarijantna logistička regresiona analiza

Ispitivano obeležje	p	RR	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
MPI LK pre pPCI	0.001	313.03	9.96	9839.31
EF LK pre pPCI	0.003	0.86	0.78	0.95
Segment infarktne arterije	0.003	1.30	1.09	1.54
Dužina trajanja bola u grudima do pPCI	0.048	1.22	1.00	1.48
MR pre pPCI	0.035	2.84	1.07	7.49

Varijable uključene u model: starost, dijabetes, prednji AIM, dužina trajanja bola u grudima do pPCI, infarktne arterije, segment infarktne arterije, TIMI protok posle pPCI, broj zahvaćenih koronarnih arterija posle pPCI, end-sistolna dimenzija LK pre pPCI, ejekciona frakcija (EF LK) pre pPCI, WMSI pre pPCI, indeks miokardne performanse (MPI LK) pre pPCI, stepen mitralne regurgitacije (MR) pre pPCI



Literatura

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction--Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 August 3, 2004;110(5):588-636.
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008 January 15, 2008;117(2):296-329.
3. Antman E, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E Heart disease A textbook of cardiovascular medicine Elsevier Saunders, Philadelphia. 2005:1141-65.
4. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Expanding the Paradigm. *Circulation*. 2003 June 24, 2003;107(24):2998-3002.
5. Writing Group To Review New E, Update The Guideline For The Management Of Patients With Chronic Heart Failure Writing On Behalf Of The Heart Failure Writing C, Jessup M, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 April 14, 2009;119(14):1977-2016.
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 October 1, 2008;29(19):2388-442.
7. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2003;16(10):1091-110.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiography*. 1989;63:358-67.
9. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*. 1998;11:97-104.
10. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 January 29, 2002;105(4):539-42.
11. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *Journal of Cardiology*. 1995; 26:135-6.

12. Tei C. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in amyloidosis. *Journal of American College of Cardiology*. 1996;28:658-64.
13. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J*. 2007 February 1, 2007;28(3):326-33.
14. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction : A Quantitative Clinical Study. *Circulation*. 2000 September 19, 2000;102(12):1400-6.
15. Feigenbaum H. Mitral valve disease. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T *Echocardiography* 2005; Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.:306-51.
16. Belenkie I, Knudtson ML, Roth DL, et al. Relation between flow grade after thrombolytic therapy and the effect of angioplasty on left ventricular function: a prospective randomized trial. *Am Heart J*. 1991;121:407-16.
17. Ellis SG, Topol EJ, Gallison L, et al. Predictors of success for coronary angioplasty performed for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:1407-15.
18. Kato M, Dote K, Sasaki S, et al. Myocardial performance index for assessment of left ventricular outcome in successfully recanalised anterior myocardial infarction. *Heart*. 2005 May 1, 2005;91(5):583-8.
19. Nørager B, Husic M, Møller JE, Pellikka PA, Appleton CP, Egstrup K. The Doppler myocardial performance index during low-dose dobutamine echocardiography predicts mortality and left ventricular dilation after a first acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2005;150(3):522-9.
20. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation*. 2002 October 29, 2002;106(18):2351-7.
21. Carrabba N, Valenti R, Parodi G, Santoro GM, Antoniucci D. Left Ventricular Remodeling and Heart Failure in Diabetic Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004 October 5, 2004;110(14):1974-9.
22. Barletta G, Antoniucci D, Buonamici P, Toso A, Del Bene R, F. F. Left ventricular shape and function in primary coronary angioplasty. *Internat J Cardiol*. 2008;125:364-75.
23. Parodi G, Carrabba N, Santoro GM, et al. Heart Failure and Left Ventricular Remodeling After Reperfused Acute Myocardial Infarction in Patients With Hypertension. *Hypertension*. 2006 April 1, 2006;47(4):706-10. Barletta G, Antoniucci D, Buonamici P, Toso A, Del Bene R, F. F. Left ventricular shape and function in primary coronary angioplasty. *Internat J Cardiol*. 2008;125:364-75.
24. Ito H. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:1699-705.
25. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1202-9.
26. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, TA. K. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:319-25.

Abstract

Predictors of heart failure in patients treated with primary PCI for acute myocardial infarction: Short term 30-days follow-up

Ivana Nedeljković^{1,3}, Miodrag Ostojić^{1,3}, Bosiljka Vujisić-Tešić^{1,3}, Branko Jakovljević^{2,3}, Milan Petrović^{1,3}, Marija Boričić-Kostić¹, Danijela Trifunović¹, Branko Beleslin^{1,3}, Milan Nedeljković^{1,3}, Olga Petrović¹, Siniša Stojković^{1,3}, Goran Stanković^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Ana Đorđević-Dikić^{1,3}, Vojislav Giga¹, Marko Banović¹, Milan Dobrić¹

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²Institute of Hygiene and Medical Ecology, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

³University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

Background: Heart failure (HF) is a common consequence of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) even after with primary percutaneous coronary intervention (pPCI). Thus, the objective was to define the role of echocardiography (ECHO) performed before pPCI and other significant predictors of HF in pts treated with pPCI for STEMI during short-term 30-day follow-up period.

Methods: We evaluated 233 (173 male, mean age 57±11 years) consecutive patients with STEMI who all underwent pPCI. ECHO examination was performed before pPCI. Clinical, angiographic and ECHO variables were correlated with the presence of HF after pPCI during 30-day follow-up period.

Results: HF was present in 43 (18%) pts during 24.12±11.00 day follow-up period after pPCI. Among clinical, angiographic and ECHO variables age, duration of chest pain before pPCI, anterior AMI, LV ejection fraction before pPCI (LVEF), wall motion score index before pPCI, mitral regurgitation severity before pPCI (MR), myocardial performance index before pPCI (MPI) were significant univariate predictors of HF, as well as infarct related coronary artery (IRCA), and TIMI flow grade after pPCI. However, independent multivariate predictors of HF were: MPI before pPCI ($p=0.001$), LVEF before pPCI ($p=0.003$), IRCA ($p=0.003$), duration of chest pain before pPCI ($p=0.048$), and MR severity before pPCI ($p=0.035$).

Conclusion: MPI, LVEF and MR severity measured before the pPCI and IRCA and duration of chest pain before pPCI are the strongest predictors of the presence of HF during short term follow up period after pPCI, confirming the importance of pre-procedural ECHO examination.

Pokazatelji oksidativnog stresa i aktivnosti antioksidativnih enzima u plazmi bolesnika sa različitim stepenom hronične srčane insuficijencije

Slavica Radovanović¹, Tatjana Đukić^{2,4}, Sonja Suvakov^{2,4}, Mirjana Krotin^{1,4}, Dragan V. Simić^{3,4}, Ana Savić-Radojević^{2,4}, Marija Plješa-Ercegovac^{2,4}, Aleksandra Đoković¹, Marija Matić^{2,4}, Nataša Janković^{2,4}, Tatjana Simić^{2,4}

¹Odeljenje kardiologije, Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa”, Beograd, Srbija

²Institut za Medicinsku i kliničku biohemiju, Beograd, Srbija

³Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod: Istraživanja poslednjih nekoliko godina sugerišu da se hronična srčana insuficijencija (HSI) potencijalno može svrstati u veliku grupu oksidativnih oboljenja u čijem nastajanju i progresiji značajnu ulogu ima nekontrolisana produkcija slobodnih radikala. U ovom istraživanju su određivani pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida i proteina kao i aktivnosti antioksidativnih enzima u plazmi bolesnika sa različitim stepenom HSI nakon infarkta miokarda. Analizirana je povezanost između markera oksidativnog stresa i pokazatelja remodelovanja leve komore.

Metode: U istraživanje je uključeno 120 konsekutivnih bolesnika sa različitim stepenom HSI definisanim prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva (NYHA) i 69 zdravih ispitanika. Koncentracija malondialdehida u plazmi (MDA), proteinske tiol (P-SH) i reaktivne karbonilne grupe (RCD), zajedno sa aktivnošću glutation peroksidaze (GSH-Px) i superoksid dismutaze (SOD) određivani su spektrofotometrijski i/ili ELISA metodom i korelirani su sa ultrazvučnim indeksima remodelovanja, enddiastolnim i endsistolnim dimenzijama i volumenima (LVEDD, LVESD, LVEDV i LVESV).

Rezultati: Kod bolesnika sa teškim stepenom HSI (NYHA klasa III/IV) izmerene su više koncentracije MDA i RCD i niži nivo P-SH grupa u odnosu na vrednosti zabeležene kod asimptomatskih bolesnika (NYHA klase I/II) ili kontrolne grupe. Oksidativni stres kod teških bolesnika bio je povezan sa značajnim padom aktivnosti GSH-Px u plazmi. Nađene su i značajne korelacije između sadržaja RCD i indeksa remodelovanja, posebno volumena na kraju sistole ($r=0,452$; $p=0,011$) i diastole ($r=0,469$, $p=0,008$) ali samo kod bolesnika III i IV NYHA grupe.

Zaključak: Pojačana peroksidacija lipida i oksidativno oštećenje proteina uz smanjene aktivnosti antioksidativnih enzima kod bolesnika sa teškim stepenom HSI ima važnu ulogu u nastanku sistemskog oksidativnog stresa kod ovih bolesnika, dok oksidativne modifikacije ključnih makromolekula imaju značajnu ulogu u remodelovanju leve komore u hroničnoj srčanoj insuficijenciji.

Ključne reči Hronična srčana insuficijencija, oksidativni stres, koronarna bolest

Istraživanja poslednjih nekoliko godina sugerišu da se hronična srčana insuficijencija (HSI) potencijalno može svrstati u grupu tzv. oksidativnih oboljenja¹ u čijem nastajanju značajnu ulogu ima oksidativni stres kao stanje poremećene ravnoteže između prooksidanata i antioksidativnih odbrambenih mehanizama, u korist prooksidanasa. Značaj slobodnih radikala u patofiziologiji HSI je bio u fokusu interesovanja prethodne decenije, što potvrđuje veliki broj različitih eksperimentalnih i kliničkih istraživanja. Rezultati ovih istraživanja sugerišu da slobodni radikali mogu biti uključeni u hipertrofiju kardiomiocita, apoptozu i mehanizme koji posreduju miokardno remodelovanje, učestvujući u

tranziciji od kompenzatorne hipertrofije do progresivne dilatacije Singal i Dhala.^{2,3} Progresija HSI je kompleksan proces a remodelovanje miokarda se smatra najznačajnijom determinantom u tom procesu. Međutim, još uvek nije sasvim jasno da li je oksidativni stres primarni događaj u evoluciji oboljenja, posebno u ishemijskoj HSI. Pretpostavlja se da slobodni radikali preko direktnog štetnog efekta na metabolizam miocita^{4,5} učestvuju u patogenezi remodelovanja. S druge strane, pogoršanje funkcije miokarda povećava aktivnost adrenergičkog sistema kao i drugih kompenzatornih mehanizama koji preko svojih pro-oksidativnih efekata doprinose još većoj produkciji slobodnih radikala. Za bo-

Ije sagledavanje uloge oksidativnog stresa u progresiji ishemijske hronične srčane insuficijencije, potrebno je određivati markere oksidativnog stresa u bolesnika sa različitim stepenom HSI i korelirati ih sa ehokardiografskim indeksima remodelovanja.

Sistemiški oksidativni stres u HSI je u većini istraživanja praćen određivanjem pokazatelja aktivnosti slobodnih radikala, kao što su oksidativne modifikacije lipida (malondialdehid i izoprostani).^{6,7-10} Međutim, još uvek je nepoznato da li su i ostali makromolekuli koji su uobičajeno mete napada slobodnih radikala, takođe oštećeni kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Naime, u prisustvu slobodnih jona metala sa promenljivim valencama (gvožđa i/ili bakra), vodonik peroksid se prevodi u veoma reaktivni hidroksil radikal, dok se lipidni peroksid prevode u peroksil radikale. Peroksil radikal je idealan za propagaciju oksidativnih lančanih reakcija, jer ima dug poluživot.¹¹ U uslovima povećanog stvaranja vodonik peroksida, peroksil radikali mogu oksidovati osetljive amino kiseline (cistein, histidin, metionin i triptofan) u proteinima.¹¹ S druge strane, malondialdehid stvara Schiff-ove baze sa amino grupama amino kiselinskih ostataka proteina i može doprineti povećanju sadržaja karbonilnih grupa u plazmi. Ovaj mehanizam oštećenja proteina je odnedavno u literaturi poznat pod nazivom »karbonilni stres« i potvrđen je u hroničnom oštećenju bubrega¹² i u hipertenziji.¹³ Oksidativne modifikacije proteina su određivane samo merenjem oksidacije proteinskih tiol grupa albumina¹⁰, koje se smatraju žrtvenim antioksidansima.¹⁴ Sadržaj karbonilnih grupa proteina plazme koje predstavljaju jedan od najosetljivijih pokazatelja oksidativnog oštećenja proteina, nije do sada određivan u bolesnika sa HSI.

U ovom radu ispitivan je stepen oksidativnog oštećenja lipida i proteina kao i aktivnost antioksidativnih enzima glutation peroksidaze i superoksid dizmutaze u plazmi bolesnika sa različitim stepenom hronične srčane insuficijencije. Nivoi svih ispitivanih biohemijskih parametara su korelirani sa ehokardiografskim pokazateljima remodelovanja miokarda

Metode

U studiju je uključeno 189 ispitanika od kojih je 120 bolesnika (74 muškaraca i 46 žena) i 69 zdravih osoba (40 muškaraca i 29 žena) u okviru kontrolne grupe. Bolesnici su regrutovani uzastopno, tokom ambulantnih pregleda u poliklinici Kliničko bolničkog centra „Bežanijska kosa“ i svi su imali anamnestički i klinički potvrđenu dijagnozu hronične srčane insuficijencije sa prethodno dijagnostikovanom koronarnom bolešću, koja je dokumentovana angiografski. Osnovni kriterijum za uključivanje bolesnika u studiju je bio da ejekciona frakcija leve komore bude manja od 45%, da je hronična srčana insuficijencija bila stabilna u zadnje 2 nedelje i da je postojalo pismeno odobrenje pacijenta za sprovođenje planiranog istraživanja koje je u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji kao i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Kriterijumi za isključivanje bolesnika su bili: akutna ili dekompenzovana srčana insuficijencija, kardiogeni šok, akutna embolija pluća, teške smetnje u funkciji pluća ili teška bronhijalna astma, nekontrolisani hiper ili hipo ti-reodizam kao i poznata oboljenja ili klinički značajno promenjeni laboratorijski parametri, koji utiču sami po sebi na tok HSI kao što su: hronična bubrežna insuficijencija, teška oboljenja jetre i maligna bolest.

Težina HSI je procenjena na osnovu tri kriterijuma: prema subjektivnim simptomima i klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva (NYHA), prema ejekcionoj frakciji leve komore (LVEF) kao meri objektivno dokumentovane miokardne disfunkcije u mirovanju i prema vrednostima kvantitativnog biohemijskog markera HSI, moždanog natriuretskog polipeptida (BNP). Na osnovu klasifikacije Njujorškog kardiološkog društva (NYHA), bolesnici su bili raspoređeni u četiri grupe. EFLK(%) je određivana u ehokardiografskom kabinetu Kliničko bolničkog centra „Bežanijska kosa“, po Simpsonovoj metodi u 2D-modu. Korišćenjem ove metode prema preporukama Američkog ehokardiografskog udruženja (ASE) bilo je moguće najpreciznije odrediti volumene leve komore na kraju sistole i diastole (LVESD, LVEDD, LVESV, LVEDV) kao ehokardiografske indekse remodelovanja miokarda. Dilatiranom komorom je smatrana ona čija je end-dijastolna dimenzija $\geq 5,8$ cm. Normalnim vrednostima smatrani su end-sistolni volumen leve komore (LVESV) 33-68 ml za muškarce i 18-65 ml za žene, a end-dijastolni volumen leve komore (LVEDV) 96-157 ml za muškarce i 59-138 za žene.

Svim ispitanicima su određivani i biohemijski pokazatelji oksidativnog stresa. Kao pokazatelj oksidativnog oštećenja lipida, određivan je malondialdehid (MDA), proizvod lipidne peroksidacije, spektrofotometrijski po metodi Oxi-Research™ BIOXYTECH® LPO-586. Koncentracija MDA je izražena u $\mu\text{mol/L}$. Očekivane vrednosti MDA u normalnoj ljudskoj plazmi su 0-1 $\mu\text{mol/L}$.¹⁵ Kao pokazatelj oksidativne modifikacije proteina određivan je sadržaj karbonilnih grupa (RCD), u plazmi metodom Levine-a i sar.¹⁶ i vrednosti izražene u $\mu\text{mol/g}$ proteina a sadržaj tiol grupa proteina (P-SH), metodom Jocelyn-a i sar.¹⁷ i vrednosti izražene u mmol/L . Antioksidativni enzimski kapacitet je procenjivan spektrofotometrijskim merenjem aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD) po metodi Fridovicha i sar.¹⁸ i glutation peroksidaze (GSH-Px) po metodi Flohe i sar.¹⁹ Njihova aktivnost predstavljena je u U/L plazme.

Sve vrednosti su izražene kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom. Postojanje statistički značajnih razlika među grupama je ispitivano korišćenjem ANOVA testa nakon dobijanja normalne raspodele parametara primenom Kolmogorov-Smirnov Hi kvadrat testa. U cilju obrade podataka korišćen je statistički paket SPSS. Analize su rađene sa verovatnoćom od 95% ($p \leq 0.05$).

Rezultati

Opšte karakteristike bolesnika i ehokardiografski pokazatelji remodelovanja miokarda

Prosečna starost bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji su bili uključeni u naše istraživanje iznosila je 59 godina, dok je u kontrolnoj grupi iznosila 58 godina. Populaciju bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom činilo je 46 (38.3%) žena i 74 (61.7%) muškarca a u kontrolnoj grupi je bilo 29 (42.0%) žena i 40 (58.0%) muškaraca. Pored starosti i pola razmotreno je kod svih ispitanika i prisustvo ostalih faktora rizika za koronarnu bolest, (Tabela 1). Prikazani su i ehokardiografski parametri kao i rutinske laboratorijske analize svih ispitanika, koje su određivane da bi se isključilo prisustvo precipitirajućih činilaca, koji pogoršavaju ili i sami izazivaju HSI i da bi se isključila teža oštećenja bubrežne funkcije koja bi potencijalno uticala na vrednosti određenih pokazatelja oksidativnog stresa.

Pokazatelji oksidativnog oštećenja lipida i proteina u plazmi bolesnika sa HSI

Oksidativno oštećenje molekula lipida kod bolesnika sa HSI praćeno je određivanjem koncentracije malondialdehida u plazmi. Iz prikazanih rezultata (Slika 1) se vidi da sa napredovanjem HSI postoji postepeno povećanje sadržaja malondialdehida u plazmi bolesnika i da je kod bolesnika sa najtežim stepenom srčane insuficijencije to povećanje najizraženije. Nije bilo statistički značajne razlike između sadržaja MDA u plazmi bolesnika I i II NYHA grupe i zdravih osoba. Međutim, u grupama bolesnika sa NYHA III i IV stepenom HSI nivo MDA je bio značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.01$). Najteži bolesnici (NYHA IV) su imali značajno više vrednosti MDA i u odnosu na asimptomatske bolesnike sa HSI ($p < 0.001$). Razlika u koncentraciji MDA je bila statistički značajna ($p < 0.01$) i između dve simptomatske grupe (Slika 1).

Kao pokazatelj aktivnosti slobodnih radikala u ovom radu je određivan i sadržaj karbonilnih grupa i proteinskih tiol grupa koji su ukazivali na oksidativno oštećenje proteina. Iz rezultata prikazanih na Slici 2 se vidi da je sadržaj karbonilnih grupa proteina u plazmi povišen u svim ispitivanim grupama bolesnika sa HSI i statistički se značajno razlikovao u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$) sa najizraženijim povećanjem kod bolesnika sa najtežim stepenom hronične srčane insuficijencije. Rezultati određivanja sadržaja tiol grupa pokazuju da se sadržaj proteinskih tiol grupa nije bitno razlikovao između I, II i III NYHA grupe bolesnika i kontrolne grupe, ali je

Tabela 1. Osnovne karakteristike i ehokardiografski i laboratorijski parametri zdravih osoba i bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom

	Zdrave osobe	NYHA			
		I	II	III	IV
Faktori rizika					
Starosna dob (god)	58.4±5.5 ^a	57.90±4.4	57.70±5.8	62.14±5.6	61.54±5.5
Pol M/Ž	40/29	5/6	48/23	14/14	7/3
HTA(%)	0(0%)	7(63.6%)	54(76.1%)	22(81.5%)	9(81.8%)
DM (%)	0(0%)	3(27.3%)	28(39.4%)	10(37.0%)	6(54.5%)
BMI (kg/m ²)	25.61±3.5	27.78±3.9	28.12±5.1	29.36±4.4	27.60±3.4
HLP (%)	39(56.5%)	11(100%)	61(85.9%)	25(92.6%)	6(54.5%)
Pušači(%)	26(37.7%)	4(36.4%)	23(32.4%)	12(44.4%)	5(45.5%)
UZ parametri					
LVEF (%)	66.84±3.9	43.27±2.8	38.67±7.0	30.14±7.4	21.72±5.9
LVEDD cm	5.01±0.4	5.58±0.5	5.80±0.6	6.21±0.9	6.75±0.4
LVEDV ml	103.73±31.8	120.97±67.7	147.78±52.6	177.89±86.4	225.41±57.6
LVESD cm	3.18±0.3	4.02±0.7	4.38±0.7	4.94±1.0	5.78±0.8
LVESV ml	34.62±11.7	61.75±55.0	88.38±41.0	125.65±68.8	176.83±45.4
Biohemijski parametri					
Proteini(g/L)	140.13±13.5	136.45±13.0	140.34±12.6	137.0±10.4	140.90±12.6
Albumini (g/L)	4.10±2.0	46.09±1.9	46.40±2.1	45.07±2.0	45.72±2.6
Urea(mmol/l)	5.31±1.1	5.94±1.8	6.58±1.9	8.12±3.2	8.73±4.2
Kreatinin (μmol/l)	96.87±12.8	102.03±14.9	107.92±17.4	112.46±24.2	128.05±27.6
Glukoza (mmol/l)	5.28±1.3	6.08±1.0	6.80±2.1	7.25±3.5	7.79±3.3

bio značajno smanjen u NYHA IV grupi u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$) (Slika 3). U grupi bolesnika sa najtežim stepenom HSI statistički značajno smanjenje sadržaja proteinskih tiol grupa je postojalo i u odnosu na I i II NYHA grupu (asimptomatskih) bolesnika.

Aktivnost antioksidativnih enzima u plazmi bolesnika sa HSI

Aktivnost antioksidativnih ekstracelularnih enzima glutation peroksidaze (GSH-Px) i superoksid dizmutaze (SOD), određivana je u plazmi svih ispitanika. Iz prikazanih rezultata (Slike 4 i 5) se vidi da se aktivnost GSH-Px u plazmi asimptomatskih bolesnika ne razlikuje od vrednosti zabeleženih u kontrolnoj grupi. Međutim, glutation peroksidazna aktivnost plazme je statistički značajno niža u plazmi teških bolesnika, III i IV NYHA grupe, u odnosu na asimptomatske bolesnike ($p < 0.05$) i na zdrave ispitanike ($p < 0.01$). Aktivnost SOD je u svim ispitivanim grupama bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom povišena u odnosu na aktivnost koja je dobijena u plazmi zdravih osoba. Ta razlika je veća između bolesnika III i IV NYHA grupe i kontrolne grupe ($p < 0.01$), nego između asimptomatskih bolesnika i kontrolne grupe ($p < 0.05$).

Povezanost pokazatelja oksidativnog stresa sa remodelovanjem miokarda leve komore u HSI

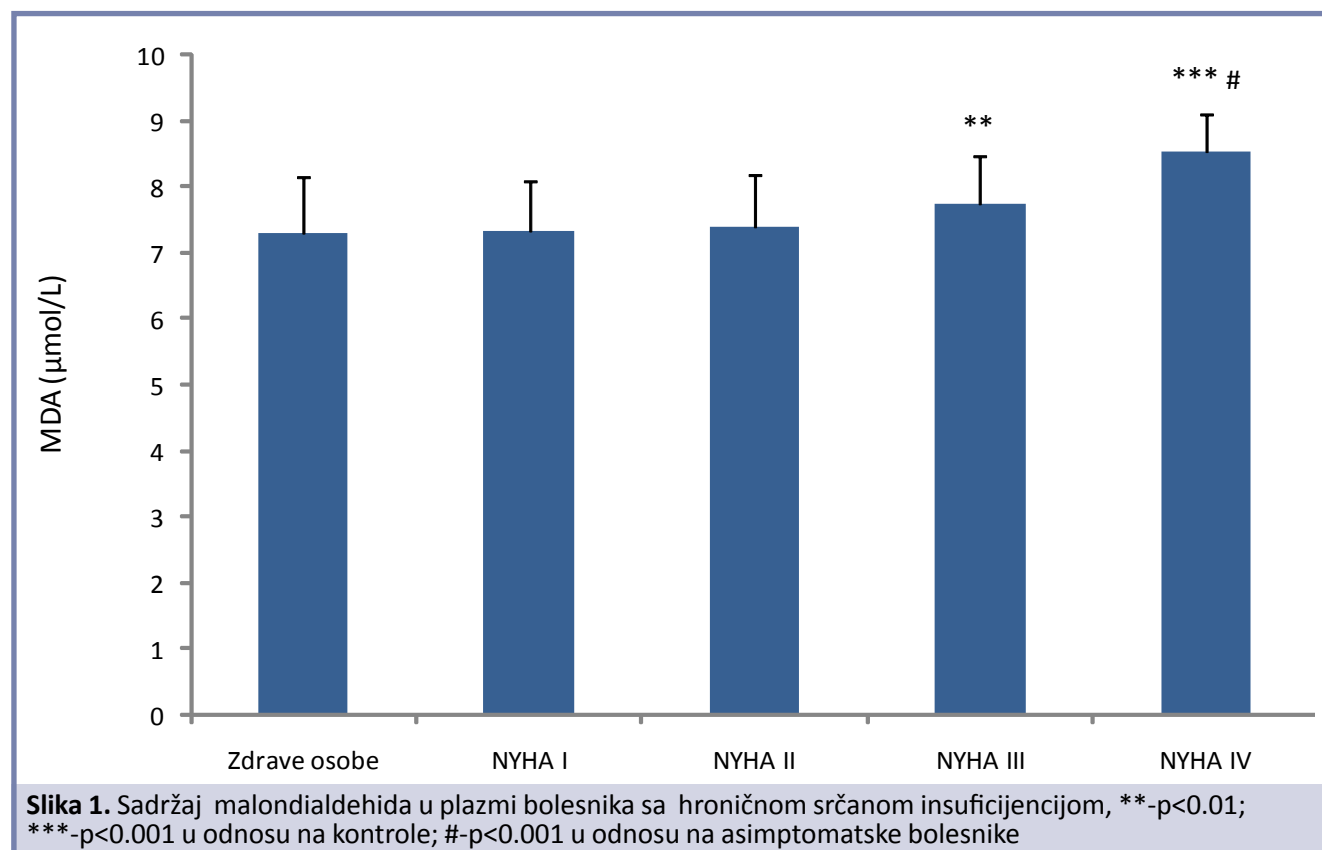
Sa napredovanjem HSI remodelovanje postaje sve izraženije, a da bi se ispitalo u kojoj meri ovo remodelovanje zavisi od stepena oksidativnog stresa, pokazatelji oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite (MDA, RCD i P-SH kao i GSH-Px i SOD) su korelirani sa ehokardio-

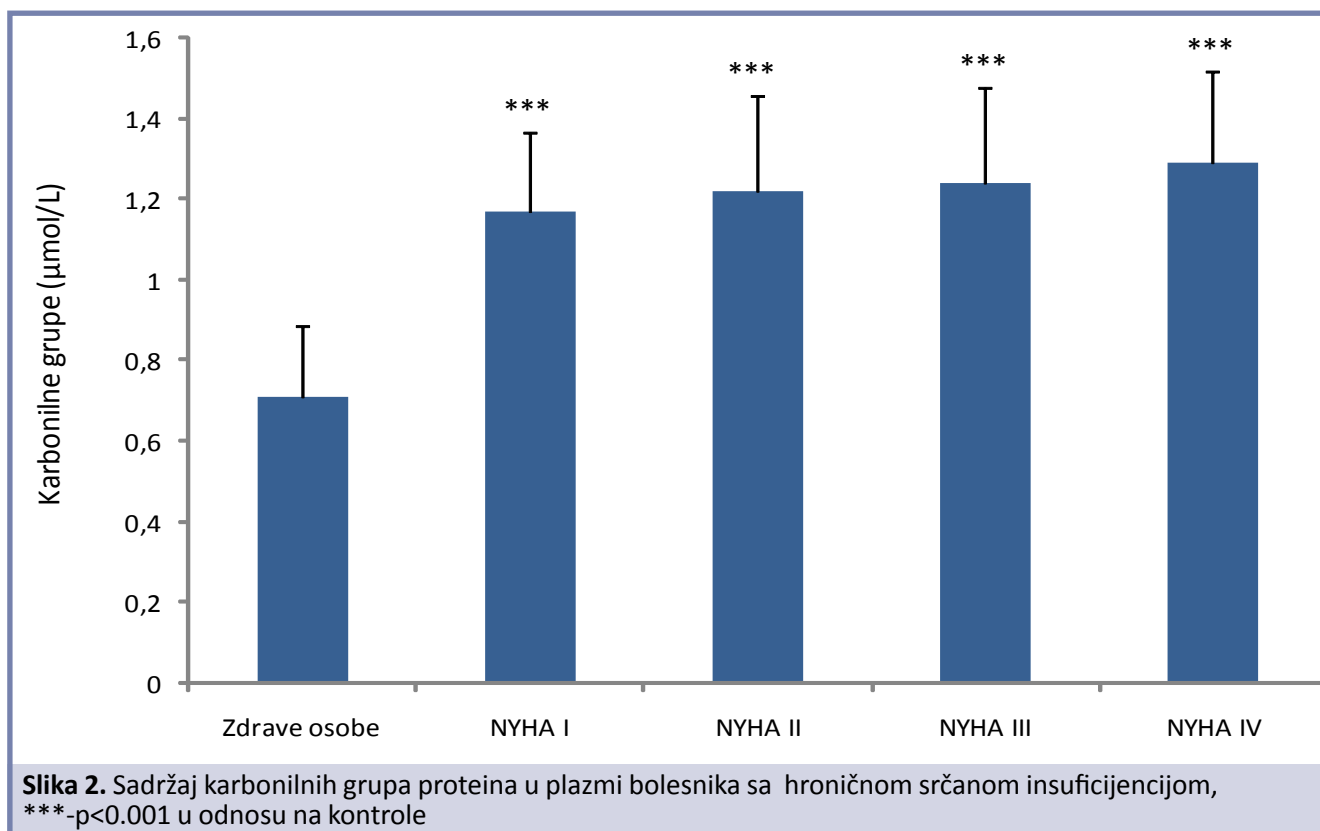
grafskim parametrima, enddiastolnim (LVEDD) i endsistolnim (LVESD) dimenzijama i volumenima (LVEDV i LVESV) kao indeksima remodelovanja miokarda. Uočeno je da sadržaj malondialdehida i karbonilnih i proteinskih tiola grupa, kao pokazatelja oksidativnog oštećenja lipida i proteina u plazmi bolesnika sa HSI, ne korelira značajno sa posmatranim ehokardiografskim parametrima remodelovanja leve komore, ($p > 0.05$) pri analiziranju svih ispitivanih bolesnika, od kojih su 2/3 bolesnici I i II NYHA funkcionalne grupe. Pokazano je da ni aktivnost antioksidativnih enzima nije statistički značajno povezana sa stepenom remodelovanja miokarda na nivou cele grupe ($p > 0.05$).

Korelacija pokazatelja oksidativnog stresa sa indeksima miokardnog remodelovanja leve komore dodatno je analizirana samo kod bolesnika III i IV NYHA grupe (Tabela 2). Iz prikazanih rezultata se vidi da postoji značajna povezanost između stepena oksidativnog oštećenja proteina određenog kao sadržaj karbonilnih grupa u plazmi bolesnika III i IV NYHA klase i stepena remodelovanja leve komore. Naime, što je oksidacija proteina plazme bila izraženija to su i volumeni na kraju diastole i sistole, promena geometrije i oblika leve komore kao i stepena ventrikularne disfunkcije takođe bili veći ($r = 0.469$; $p = 0.008$; odnosno $r = 0.452$; $p = 0.011$) (Slike 6 i 7).

Diskusija

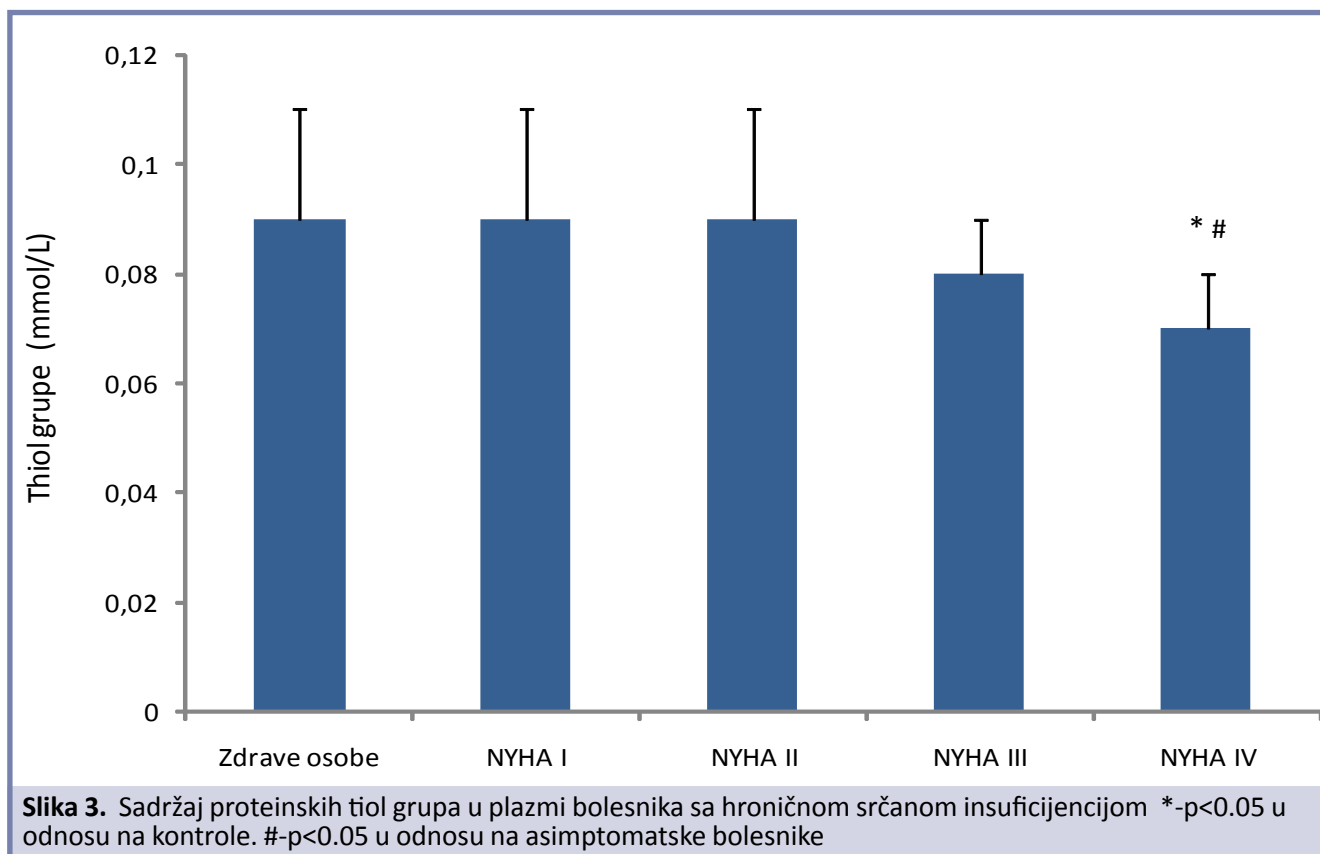
Na osnovu rezultata koji su prikazani u ovom radu prisustvo „karbonilnog stresa“ se može potvrditi i kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Štaviše, sadržaj karbonilnih grupa proteina, koje su jedan od

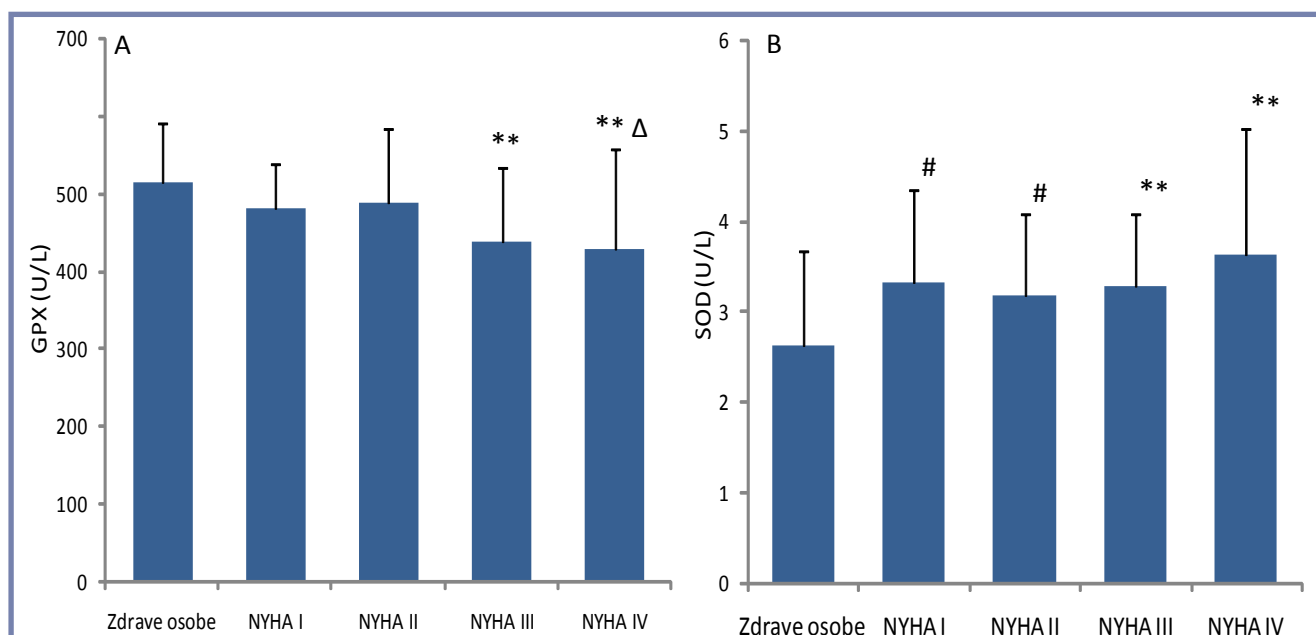




najosetljivijih pokazatelja aktivnosti slobodnih radikala značajno korelira sa osnovnim patofiziološkim procesom odgovornim za progresiju HSI, remodelovanjem miokarda. Pored povećanog sadržaja karbonilnih grupa, u prilog postojanja oksidativnih modifikacija proteina plazme u HSI su i rezultati o sniženim koncentracijama proteinskih tiol grupa u plazmi bolesnika sa HSI. Slično

smanjenje nivoa proteinskih tiol grupa u plazmi je pokazao Belch sa saradnicima¹⁴, a Yucel je 2002¹¹ pokazao smanjenje nivoa tiol grupa (SH grupa) membrana eritrocita u HSI nastaloj u bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom (DCM). Poznato je da tiol grupe učestvuju kao žrtveni antioksidansi u prekidanju lančanih reakcija stvaranja radikala u plazmi.²⁰





Slika 4 i 5. Aktivnost glutation peroksidaze (A) i superoksid dizmutaze (B) u plazmi bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom **- $p < 0.01$, u odnosu na kontrolu; Δ- $p < 0.05$, u odnosu na asimptomatske bolesnika; #- $p < 0.05$ u odnosu na kontrolu

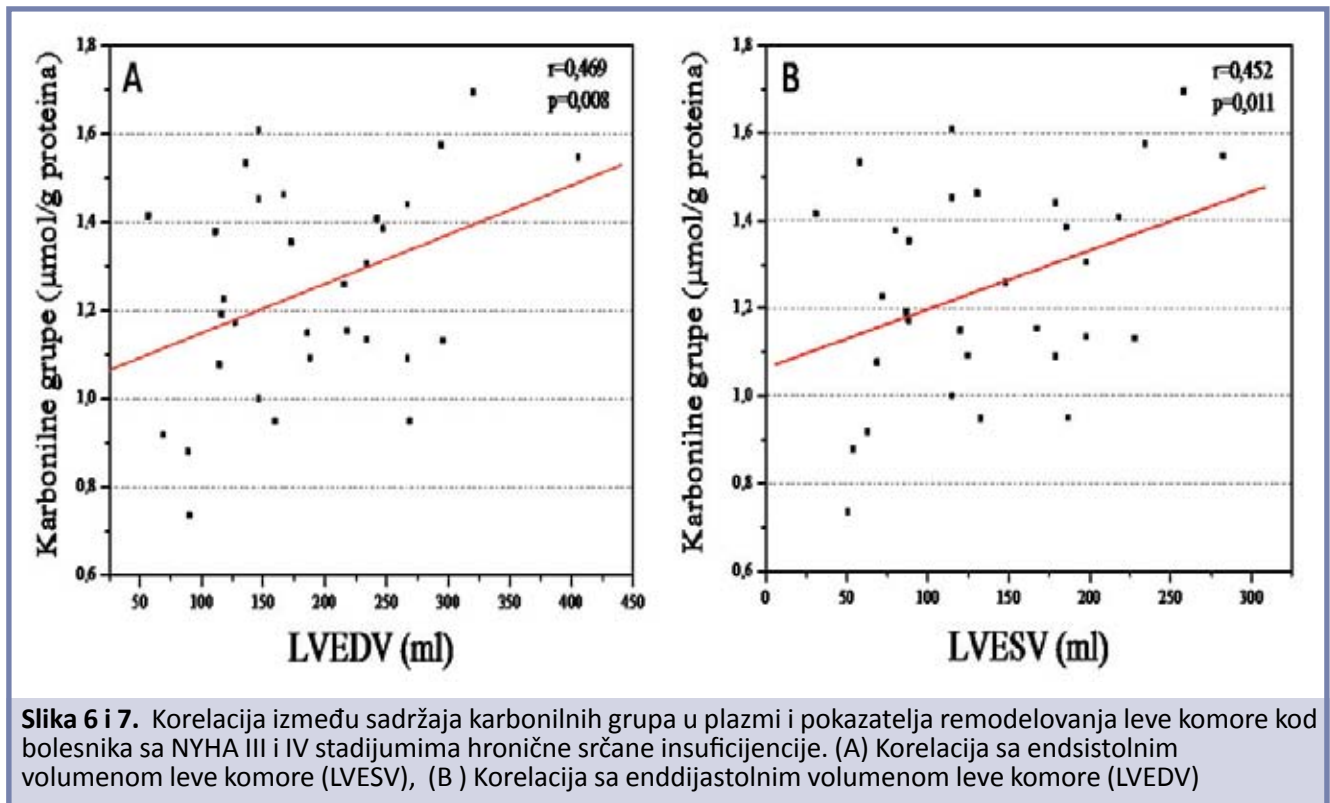
Istovremeno postojanje povećanog sadržaja proizvoda peroksidacije lipida i oksidativnih modifikacija pokazano u ovom radu je potvrdilo postojanje sistemskog oksidativnog stresa u HSI. Uprkos činjenici da se oksidativni stres definiše kao poremećaj ravnoteže između produkcije slobodnih radikala i antioksidantnog kapaciteta u literaturi ima veoma malo podataka o efikasnosti funkcionisanja različitih linija antioksidantne odbrane u HSI. Zato je u ovom istraživanju posebna pažnja posvećena proceni enzimskih mehanizama antioksidantne odbrane kod bolesnika sa HSI. Superoksid dizmutaza, kao integralna komponenta sinhronizovanog sistema enzimske antioksidantne odbrane, prevodi superoksid u vodonik peroksid i tako utiče i na koncentraciju ostalih slobodnih kiseoničnih radikala. Inaktivacijom superoksida u vodonik peroksid SOD sprečava reakciju ovog radikala sa NO i na taj način doprinosi očuvanju vazodilatacije zavisne od endotela.²¹ Interesantno je da je u ovom radu pokazana povećana aktivnost SOD u plazmi bolesnika sa HSI, što je donekle u suprotnosti sa do sada publikovanim rezultatima. Važno je napomenuti da je u ovom radu određivana samo frakcija solubilne SOD koja je otpuštena u plazmu, dok se najveći deo enzima nalazi vezan za glikoproteine membrane endotelne ćelije od kojih se može odvojiti samo infuzijom heparina. Moguće je da iako je otpuštanje SOD u plazmu povećano u HSI, ukupna količina enzima na raspolaganju ostaje značajno niža u HSI kao što su pokazali Landmassera i saradnici, koji su aktivnost SOD određivali u plazmi bolesnika tek nakon primene heparina. Rezultati određivanja aktivnosti glutation peroksidaze prikazani u ovom radu pokazuju smanjenje aktivnosti enzima kod bolesnika sa simptomatskom srčanom insuficijencijom.

Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima na animalnim modelima HSI gde je pokazano da smanjenje aktivnosti GSH-Px, koja uklanja H_2O_2 i sprečava nastajanje lipidnih peroksida in vivo, pojačava endotelnu disfunkciju koja je jedan od ključnih događaja hroničnoj srčanoj

insuficijenciji.²² Iz svega navedenog se može zaključiti da kompromitovana aktivnost antioksidantnih enzima svakako doprinosi nastanku oksidativnog stresa u HSI.

Iako je u ovom radu nedvosmisleno potvrđeno prisustvo oksidativnog stresa u HSI i njegovo postepeno pojačavanje sa progresijom HSI, za bolje sagledavanje uloge oksidativnog stresa u progresiji ishemijske HSI, u ovom radu je koreliran je nivo pokazatelja oksidativnog stresa sa ehokardiografskim indeksima remodelovanja miokarda. Rezultati (prikazani u ovom radu) su pokazali da oksidativne modifikacije proteina, pre svega povećanje sadržaja karbonilnih grupa, značajno koreliraju sa markerima remodelovanja leve komore. Što je oksidativno oštećenje proteina bilo veće, to su volumeni na kraju diastole i sistole bili veći.

Sveobuhvatna analiza pokazatelja oksidativnog oštećenja makromolekula i antioksidantne odbrane u plazmi bolesnika sa HSI nakon infarkta miokarda na relativno velikom uzorku bolesnika sugeriše da se poremećaj ravnoteže između produkcije i inaktivacije slobodnih radikala dešava već u ranim fazama HSI, na račun pojačanog stvaranja slobodnih radikala. Međutim, sa progresijom HSI pad glutation peroksidazne aktivnosti dodatno doprinosi pojačanju sistemskog oksidativnog stresa. Iako biokemijske alteracije u plazmi bolesnika sa HSI ne moraju da reflektuju poremećaj ravnoteže između oksidantata i antioksidanata na nivou miokarda, rezultati o korelaciji između povećanog sadržaja karbonilnih grupa i pokazatelja remodelovanja sugerišu značajnu ulogu koju oksidativno oštećenje proteina ima u strukturnim promenama miokarda u uznapredovalo HSI. U prilog ove pretpostavke govore i nedavni rezultati na eksperimentalnim modelima HSI u kojima se ističe da je subcelularno remodelovanje ćelijskih organela^{23, 24, 25} usled oksidativnih modifikacija proteina, mogući razlog tranzicije od kompenzatorne hipertrofije do dilatacije.²⁶



Zaključak

U hroničnoj srčanoj insuficijenciji postoje značajne oksidativne modifikacije molekula lipida i proteina koje su najizraženije kod bolesnika sa najtežim stepenom HSI. Pad glutacione peroksidaze u plazmi bolesnika sa simptomatskom HSI daje važan doprinos postojanju sistemskog oksidativnog stresa. Oksidativne modifikacije molekula proteina mogu imati značajnu ulogu u procesu remodelovanja miokarda koje se smatra najznačajnijim procesom povezanim sa prognozom HSI.

Literatura

1. Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91:31-8.
2. Singal PK, Dhalla AK, Hill M, et al. Endogenous antioxidant changes in the myocardium in response to acute and chronic stress conditions. *Mol Cell Biochem* 1993;129:179-86.
3. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60:1390-7.
4. Mehrabi MR, Ekmekcioglu C, Tatzber F et al. The isoprostane, 8-epi-PGF2 alpha, is accumulated in coronary arteries isolated from patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Res* 1999;43:492-9.
5. Scherer NM, Deamer DW. Oxidative stress impairs the function of sarcoplasmic reticulum by oxidation
6. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran A, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1352-6.

Tabela 2. Korelacije pokazatelja oksidativnog stresa sa remodelovanjem miokarda leve komore kod SIMPTOMATSKIH bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom

	LVEDD (cm)	LVESD (cm)	LVEDV (ml)	LVESV (ml)
MDA (μmol/L)	r=0.138 p=0.408	r=0.285 p=0.083	r=0.133 p=0.476	r=0.141 p=0.449
RCD (μmol/g proteina)	r=0.057 p=0.733	r=0.052 p=0.757	r=0.469 p=0.008	r=0.452 p=0.011
P-SH (mmol/L)	r=-0.147 p=0.379	r=-0.134 p=0.424	r=0.133 p=0.476	r=0.137 p=0.463
GSH-Px (U/L)	r=0.052 p=0.756	r=0.016 p=0.924	r=0.066 p=0.724	r=-0.085 p=0.649
SOD (U/L)	r=-0.262 p=0.112	r=-0.161 p=0.335	r=-0.218 p=0.240	r=-0.256 p=0.144

MDA-malondialdehid; RCD-karbonilne grupe; P-SH-tiol grupe; GSH-Px-glutacione peroksidaze; SOD-superoksid dismutaza; LVEDD-dimenzija leve komore na kraju diastole; LVEDV-volumen leve komore na kraju diastole; LVESD- dimenzija leve komore na kraju sistole; LVESV- volumen leve komore na kraju sistole.

7. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. *Eur Heart J* 1993;14 (11): 1493-8.
8. Dousset JC, Trouilh M, Foglietti MJ. Plasma malonaldehyde levels during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1983;129:319-22.
9. DiazVelez CR, GarciaCastineiras S, MandozaRamos E, et al. Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1996;131(1):146-52.
10. Radovanovic S, Krotin M, Simic DV, Mimic-Oka J, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovic M, Matic M, Ninkovic N, Ivanovic B, Simic T. Markers of oxidative damage in chronic heart failure: Role in disease progression. *Redox Report* 2008;13(3):109-116.

11. Yucel D, Aydoqdu S, Senes M, Topkaya BC, Nebioqlu S. Evidence of increased oxidative stress by simple measurements in patients with dilated cardiomyopathy. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002;62(6):463-8.
12. Mimić-Oka J, Simić T, Plješa M, Stupar N, Turković S. Oxidative modification of plasma proteins in different stages of chronic renal failure. *Facta Universitatis* 2001;8:1-5.
13. Simić DV, Mimić Oka J, Plješa- Ercegovic M, Savić-Radojević A, Opačić M, Matić D, Ivanović B, Simić T. Byproducts of oxidative protein damage and antioxidant enzyme activities in plasma of patients with different degrees of essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2006;20:149-55.
14. Belch JF, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991;65:245-8.
15. Purcell IF, Poole-Wilson PA. Heart failure: why and how to define it? *Eur J Heart Fail* 1999;1:7-10.
16. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonil assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1994; 233:346-357.
17. Jocelyn PC. Spectrophotometric assay of thiols. *Methods Enzymol* 1987;143:44-67.
18. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170-5.
19. Gunzler WA, Kremers H, Flohe L. An improved coupled test procedure for glutathione peroxidase in blood. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1974;12: 444-8.
20. Inagi R, Miyata T. Oxidative protein damage with carbohydrates and lipids in uremia." Carbonyl stress ". *Blood Purif* 1999;17(2-3):95-98.
21. Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase and other superoxide dismutase isoenzymes in tissue from nine mammalian species. *Biochem J* 1984;222:649-55.
22. de Lorgeril M, Salen P. Selenium and antioxidant defenses as major mediators in the development of chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;11(1):13-7.
23. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure. *Circ J* 2008;72(Suppl A): A31-A37.
24. Masano T, Kawashima S, Toh R, Satomi-Kobayashi S, Shinohara M, Takaya T, et al. Beneficial effects of exogenous tetrahydrobiopterin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats: The possible role of oxidative stress caused by uncoupled endothelial nitric oxide synthase. *Circ J* 2008;72: 1512-9.
25. Daniels MC, Naya T, Rundell VL, de Tombe PP. Development of contractile dysfunction in rat heart failure; hierarchy of cellular events. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R284-R292.
26. Ding YF, Brower GL, Zhong Q, Murray D, Holland M, Janicki JS, et al. Defective intracellular Ca²⁺ homeostasis contributes to myocyte dysfunction during ventricular remodeling induced by chronic volume overload in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:827-35.

Abstract

Indicators of oxidative stress and plasma antioxidative enzyme activity in patients with different stages of heart failure

Slavica Radovanović¹, Tatjana Đukić^{2,4}, Sonja Suvakov^{2,4}, Mirjana Krotin^{1,4}, Dragan V. Simić^{3,4}, Ana Savić-Radojević^{2,4}, Marija Plješa-Ercegovic^{2,4}, Aleksandra Đoković¹, Marija Matić^{2,4}, Natasa Janković^{2,4}, Tatjana Simić^{2,4}

¹Cardiology Department, KBC Bežanijska Kosa, Belgrade, Serbia

²Institute for medical and clinical biochemistry, Belgrade, Serbia

³Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

⁴University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

Background: During the last decade, considerable interest has been focused on the potential role of enhanced free radical generation in the development and progression of chronic heart failure (CHF), which belongs to the large group of oxidative diseases.

Aim: In this translational study we addressed the significance of markers of oxidative lipid or protein damage and antioxidant enzyme activities in the development of left ventricle remodeling in chronic heart failure (CHF) following myocardial infarction. We tried to establish a link between oxidative stress markers and the degree of chronic heart failure.

Patients and methods: A 120 consecutive patients with varying CHF according to New York Heart Association classification (NYHA) and 69 controls were enrolled in this study. Malondialdehyde (MDA), protein thiol (P-SH) and reactive carbonyl groups (RCD), together with glutathione peroxidase (GSHPx) and superoxide dismutase (SOD) activities were determined spectrophotometrically and/or by ELISA methods and correlated with echocardiographic indices of remodeling (LVEDD, LVESD, LVEDV i LVESV).

Results: Patients with severe CHF (NYHA III/IV) exhibited elevated MDA and RCD levels and decreased P-SH groups when compared to asymptomatic patients (NYHA I/II) or controls. Oxidative stress in severe patients was associated with significant fall in plasma GSHPx activity. Regarding remodeling, the main effects, observed in severe disease, were significant correlations between RCD and remodeling indices.

Conclusions: Gradual increase in lipid peroxidation and oxidative damage of proteins, together with the down-regulated antioxidant enzymes in severe disease, additionally increased the systemic oxidative stress. This finding plays an important role in the development of remodeling in chronic heart failure, which leads to the further deterioration of left ventricular structure.

Povezanost intraventrikularnih poremećaja provođenja i cirkadijalnih promena varijabilnosti srčane frekvencije kod bolesnika sa ishemijskom miokardiopatijom

Marija M. Polovina¹, Tatjana S. Potpara¹, Dijana Đikić¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod: Prisustvo bloka leve grane/nеспецифичног produženja intraventrikularnog provođenja u postinfarktnoj kardiomiopatiji ukazuje na povišen aritmijski rizik. Učestalost naprasne smrti je najveća ujutru, moguće zbog simpato-vagalne neravnoteže. Varijabilnost srčane frekvencije (heart rate variability, HRV) omogućava neinvazivnu procenu autonomne modulacije.

Cilj: da se ispita povezanost promena cirkadijalne varijabilnosti HRV sa intraventrikularnim poremećajima provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom kardiomiopatijom.

Metod: poređene su 2 grupe ispitanika sa postinfarktnom kardiomiopatijom (EF≤35%): Grupa 1 – (n=27) sa uskim QRS-om (<110 ms) i Grupa 2 – (n=28) sa blokom leve grane/nеспецифично proširenim QRS-om. Spektralnom analizom HRV određeni su: ukupna varijabilnost (total power-TP), low-frequency (LF) i high-frequency (HF) komponenta, kao i simpato-vagalni odnos (LF/HF). Poređene su srednje dnevne (08-20 h) i noćne (20-08 h) vrednosti navedenih parametara.

Rezultati: nisu postojale razlike u kliničkim karakteristikama ili EF (31,2±3,3 vs. 30,8±3,8%) (P>0,05 za sve). Grupa 1 je imala više dnevne (1986±635 vs. 1284±411 ms; p=0,016) i noćne (2042±701 vs. 1202±318 ms; p=0,001) vrednosti TP. Vrednosti LF su bile više kod Grupe 1 danju (39,4±11,9 vs. 24,8±8,8 n.u.; p<0,001) i noću (27,5±7,3 vs. 32,8±6,6 n.u.; p=0,014), uz očuvanu cirkadijalnu varijabilnost, dok su vrednosti LF Grupe 2 bile više noću. Dnevne (21,5±11,7 vs. 14,5±4,4 n.u.; p=0,021) i noćne (24,5±10,1 vs. 11,4±4,1 n.u.; p<0,001) vrednosti HF su bile niže kod Grupe 2, sa noćnim padom vrednosti HF i porastom odnosa LF/HF (p=0,002).

Zaključak: bolesnici sa intraventrikularnim poremećajima provođenja imaju sniženu ukupnu i poremećenu cirkadijalnu varijabilnost HRV. Noćni porast LF i pad HF, kao i porast LF/HF, ukazuju na narušenu simpato-vagalnu ravnotežu, sa noćnom prevagom simpatikusa, što može predisponirati većem aritmijskom riziku.

Ključne reči intraventrikularni poremećaj sprovođenja, varijabilnost srčane frekvence, ishemijska miokardiopatija

Disfunkcija leve komore sa sniženom ejakcijom frakcijom smatra se najvažnijim prediktorom kardiovaskularnog mortaliteta nakon infarkta miokarda.¹ Kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore prisustvo bloka leve grane Hisovog snopa ili znakova nespecifičnog produženja intraventrikularnog provođenja ukazuje na povišen rizik od aritmijske smrti², a incidencija nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući i naprasnu srčanu smrt, najveća je u ranim jutarnjim časovima^{3,4}, te je moguće da su razlike u dnevnoj učestalosti malignih aritmija povezane sa cirkadijalnim promenama autonomne modulacije kardiovaskularnog sistema.⁵ Međutim, u literaturi nema podataka o mogućoj poveznosti cirkadijalnih promena autonomne modulacije i prisustva intraventrikularnih poremećaja provođenja.

Cilj ovog istraživanja je da ispita povezanost promena cirkadijalne varijabilnosti autonomne modulacije,

procenjene metodom varijabilnosti srčane frekvencije (heart rate variability, HRV) i intraventrikularnih poremećaja provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore.

Metod

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija preseka u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od marta 2007. do septembra 2008. godine. U istraživanje su uključeni bolesnici u sinusnom ritmu, koji su pre 40 ili više dana preboleli infarkt miokarda bilo koje lokalizacije (sa ili bez elevacije ST segmenta), kod kojih se nakon akutne faze infarkta registruje snižena ejakciona frakcija leve komore (EF≤35%), dokumentovana transtoraksnim ehokardiografskim pregledom u dvodimenzionalnoj tehnici, sa izračunavanjem EF po Simpsonovoj metodi.

Svi bolesnici su, u toku akutne faze infarkta i tokom daljeg praćenja, lečeni u skladu sa savremenim terapijskim principima, uključujući i koronarnu angiografiju i primenu revaskularizacije miokarda, prema indikacijama. Svi bolesnici su dali pisani pristanak za uključivanje u studiju.

Bolesnici uključeni u studiju svrstani su u 2 grupe, zavisno od nalaza na standardnom 12-kanalnom elektrokardiogramu (EKG). Grupu 1 činili su bolesnici sa uskim QRS kompleksima <110 ms u svim elektrokardiografskim odvodima, a grupu 2 bolesnici sa blokom leve grane Hisovog snopa ili znacima nespecifičnog intraventrikularnog produženja (usporenja) provođenja.

Smatrali smo da postoji blok leve grane Hisovog snopa ukoliko su zadovoljeni svi sledeći uslovi: trajanje QRS ≥ 120 ms; spor nastanak intersikoidne defleksije u odvodima V1, V5 i V6; široki monofazni ili nazubljeni QRS kompleksi u odvodima D1, aVL, V5 i V6, rS ili QS u odvodima V1 do V3.⁶ Nespecifično produženje intraventrikularnog provođenja je definisano kao trajanje QRS-a ≥ 110 ms, bez morfoloških kriterijuma za blok leve ili desne grane Hisovog snopa.⁶

U istraživanje nisu uključeni bolesnici sa blokom desne grane Hisovog snopa, atrijalnom fibrilacijom, nestabilnom anginom pectoris, kao i značajnim komorbiditetima koji bi mogli da utiču na rezultate analize HRV nezavisno od kardiovaskularnog oboljenja (hronična opstruktivna bolest pluća, oboljenja jetre, bubrega, štitaste žlezde, hematološke, neurološke ili maligne bolesti).

Procena autonomne modulacije srčanog rada obavljena je pomoću metode spektralne analize HRV, na osnovu 24-časovnog Holter-monitoringa srčanog ritma i frekvencije (Del Mar Reynolds Holter Systems). Monitoring je obavljen kod svih učesnika studije u toku hospitalizacije, u periodu od 08 h prvog do 08 h narednog dana, bez prekida dotadašnje medikamentne terapije, pod istim uslovima ishrane, dnevnih aktivnosti i spavanja. Svi učesnici su vodili precizan dnevnik aktivnosti, nisu spavali u toku dana, pripremali su se za odlazak na spavanje u 20 h, kada su se gasila svetla u bolesničkim sobama i spontano su se budili između 06 i 07 h narednog dana. Primenom Imresario Del Mar Reynolds softvera za analizu holterskog zapisa izvršena je analiza srčanog ritma, kao i klasifikacija svih QRS kompleksa pre HRV analize. U HRV analizu su uključeni samo sinusni N-N (normal-to-normal) intervali. HRV analiza je obavljena tehnikom spektralne (frequency domain) analize petominutnih EKG sekvenci dobijenih pod stacionarnim uslovima u skladu sa preporukama za analizu dugotrajnih EKG zapisa, kakav je 24-časovni Holter srčanog ritma.⁷ Spektralnom analizom HRV izvršeno je određivanje sledećih parametara za svaku EKG sekvencu:

- Total power (TP, odgovara spektru od 0,01 do 1,00 Hz i smatra se merom ukupne varijabilnosti).⁷
- Low-frequency spektralna komponenta (LF, odgovara delu spektra od 0,01 do 0,15 Hz i predstavlja ponavljane duže cikluse kombinovane simpatičke i parasimpatičke modulacije).^{7,8}
- High-frequency spektralna komponenta (HF, odgovara delu spektra od 0,15 do 0,40 Hz i predstavlja

kratke ponavljane parasimpatičke modulacije).^{7,8}

- Odnos LF/HF – mera simpato-vagalne ravnoteže.⁷

Da bi se procenila cirkadijalna varijabilnost HRV, celokupni zapis je podeljen na dva 12-časovna dela: (I) dnevni – od 08 h do 20 h prvog dana monitoringa i (II) noćni – od 20 h prvog do 08 h narednog dana. Za svaki sat monitoringa određena je srednja vrednost analiziranih HRV parametara iz 3 stacionarne petominutne EKG sekvence, a zatim je izračunata aritmetička sredina ili medijana svih jednočasovnih vrednosti HRV parametara za definisane 12-časovne periode (dnevni i noćni). Tako su za svakog učesnika određene srednje dnevne i noćne vrednosti TP, LF, HF i medijana odnosa LF/HF.

Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u cirkadijalnoj varijabilnosti poređena je dnevna varijabilnost (srednje dnevne vrednosti ili medijana parametara TP, LF, HF i odnosa LF/HF) i noćna varijabilnost (srednje noćne vrednosti ili medijana parametara TP, LF, HF i odnosa LF/HF) kod bolesnika sa i bez intraventrikularnih poremećaja provođenja.

Vrednosti TP su izražene u milisekundama na kvadrat (ms²) dok su vrednosti LF i HF izražene u normalizovanim jedinicama (n.u.) koje predstavljaju relativnu vrednost svake komponente u odnosu na ukupnu varijabilnost kako bi se uticaj promena vrednosti TP sveo na najmanju meru.⁹

Statistička analiza

Numeričke neprekidne varijable prikazane su kao aritmetička sredina i odgovarajuća standardna devijacija. Normalnost raspodele je proverena Kolmogorov – Smirnovljev-im testom. Kako bi se postigla normalnost raspodele HRV parametara, pre analize izvršena je logaritamska transformacija. Provera značajnosti razlike je izvršena primenom Studentovog t-test-a, a u slučaju da nije zadovoljen uslov normalne raspodele, korišćen je odgovarajući neparametarski test (Pearsonov X² test i Mann-Whitney test). U prikazu rezultata, pored srednje vrednosti i aritmetičke sredine, navedena je verovatnoća „p“ (značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$), a u slučaju neparametarskog testa medijana i interkvartilni opseg. Univarijantnom linearnom regresijom identifikovana su obeležja posmatranja statistički značajno povezana sa parametrima dnevne i noćne HRV, koja su zatim uključena u multivarijantnu linearnu regresiju. Multivarijantnom linearnom regresijom, modelom „korak po korak“ završne analize, identifikovani su multivarijantni pokazatelji parametara HRV. U prikazu rezultata regresione analize navedeni su regresioni koeficijent, interval poverenja na nivou verovatnoće 0,95 - „CI“ i verovatnoća „p“. Za sve analize korišćen je statistički program SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Science).

Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 55 bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore i ejekcionom frakcijom $\leq 35\%$, procenjenom dvodimenzijском

ehokardiografijom primenom Simpsonovog metoda. Prvu grupu (N=27) činili su bolesnici sa uskim QRS kompleksima na standardnom 12-kanalnom EKG-u, a drugu grupu (N=28) bolesnici sa blokom leve grane (17 učesnika) ili znacima nespecifičnog intraventrikularnog produženja provođenja (11 učesnika). Između dve grupe nisu postojale značajne razlike u pogledu starosti i pola, kao ni razlike u kliničkim karakteristikama ($P>0.05$ za sve), sa izuzetkom veće učestalosti infarkta prednjeg zida

($P=0,026$), koronarografskog nalaza trosudovne bolesti ($P=0,036$) i većeg procenta ispitanika sa nižom NYHA klasom ($P=0,031$) kod bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja (Tabela 1.). Srednja 24-časovna vrednost srčane frekvencije nije se značajno razlikovala kod bolesnika sa i bez poremećaja intraventrikularnog provođenja ($P=0,653$), kao ni srednje dnevne ($P=0,753$) ili noćne vrednosti srčane frekvencije ($P=0,089$) (Tabela 1) Komorske aritmije (pojedinačne ili

Tabela 1. Kliničke karakteristike učesnika studije

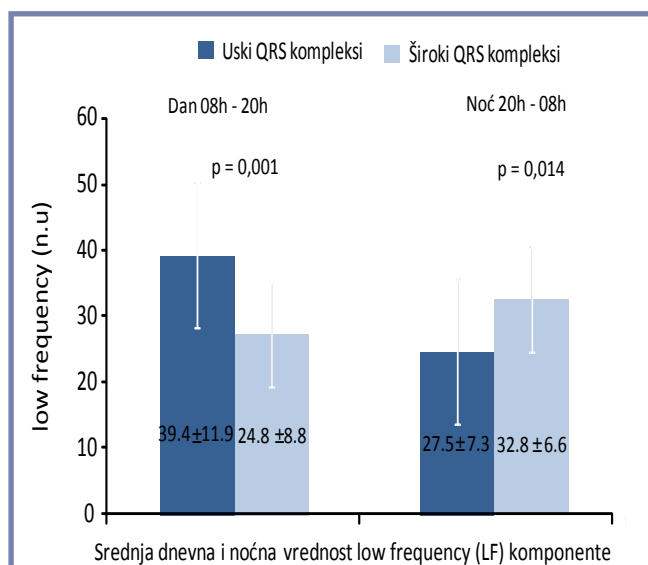
Kliničke karakteristike	Ispitanici sa uskim QRS kompleksima (N=27)	Ispitanici sa blokom leve grane ili intraventrikularnim poremećajima provođenja (N=28)	Svi učesnici (N=55)	P
Starost	59,3±12,6	61,2±14,5	60,8±12,7	0,468
Muškarci	17 (62,9%)	15 (53,6%)	32 (58,2%)	0,787
Srčana frekvencija	67,4±14,3	70,8±17,1	69,3±15,2	0,653
-dnevna srčana frekvencija	74,5±11,8	77,4±18,2	75,3±13,4	0,753
-noćna srčana frekvencija	63,5±12,6	68,3±12,5	66,4±12,4	0,089
Blok leve grane	0	17 (60,7%)	17/55	/
Nespecifično produženje intraventrikularnog provođenja	0	11 (39,3%)	11/55	/
Komorske aritmije tokom holter-monitoringa	22 (81,5%)	19 (67,9%)	41 (74,5%)	0,355
-dnevne komorske aritmije	18/22	19/19	37/41	0,111
-noćne komorske aritmije	10/22	17/19	27/41	0,004
EF leve komore	31,2±3,3	30,8±3,8	30,9±3,4	0,887
Hipertenzija	20 (74,1%)	23 (82,1%)	43 (78,2%)	0,528
Dijabetes melitus	8 (29,6%)	10 (35,7%)	18 (32,7%)	0,775
Pušenje	16 (59,3%)	18 (64,3%)	34 (61,8%)	0,758
1-sudovna koronarna bolest	4 (14,3%)	8 (29,6%)	12 (21,8%)	0,036
2-sudovna koronarna bolest	6 (21,4%)	11 (40,7%)	17 (30,9%)	
3-sudovna koronarna bolest	18 (64,3%)	8 (29,6%)	26 (47,3%)	
Lokalizacija infarkta				0,026
-anteriorni	13 (48,1%)	22 (78,6%)	35 (63,6%)	
-ostali	14 (51,9%)	6 (21,4%)	20 (36,4%)	
NYHA klasa				0,031
I i II	19 (70,4%)	11 (39,1%)	30 (54,5%)	
III i IV	8 (29,6%)	17 (60,7%)	25 (45,5%)	
Lekovi				0,547
Beta-blokatori	22 (81,4%)	21 (75,0%)	43 (78,1%)	
ACE inhibitori	23 (85,1%)	23 (82,1%)	46 (83,6%)	
Aspirin	27 (100%)	27 (96,4%)	54 (98,2%)	
Klopidogrel	9 (33,3%)	6 (21,4%)	15 (27,3%)	
Amiodaron	23 (85,1%)	27 (96,4%)	50 (90,9%)	
Diuretici	24 (88,9%)	28 (100%)	52 (94,5%)	

Podaci su prikazani kao n, n (%) ili $\bar{X} \pm \text{SD}$; P vrednost označava značajnost razlike između bolesnika sa uskim QRS-om i bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja; NYHA – New York Heart Association klasifikacija srčane insuficijencije; EF – ejekciona klasa leve komore; ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

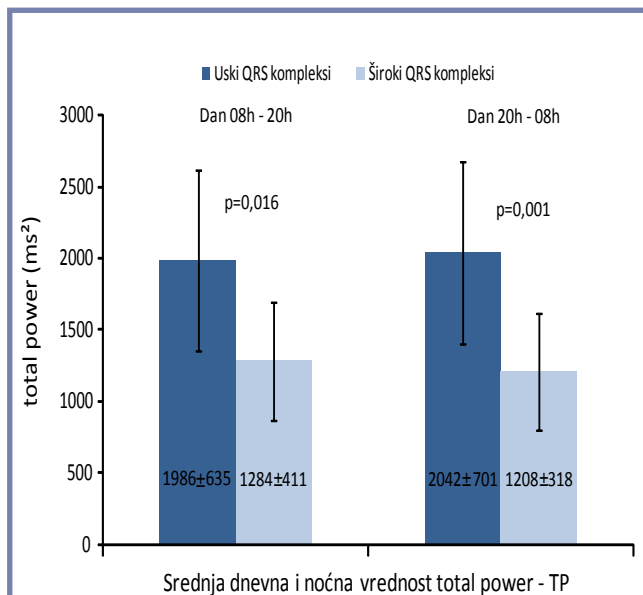
repetitivne forme komorskih ekstrasistola i paroksizmi kratkotrajne komorske tahikardije) registrovane su tokom 24-časovnog Holter-monitoringa sa podjednakom učestalošću kod obe grupe ($P=0,355$). Prisustvo komorskih aritmija tokom dana (od 08 h do 20 h) bilo je isto kod obe grupe ispitanika ($P=0,111$), međutim, učestalost komorskih aritmija tokom noći (od 20 h do 08 h) bila je značajno veća kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima ($P=0,004$) - Tabela 1.

Rezultati HRV analize pokazali su da su parametri dnevne ($P=0,016$) i noćne varijabilnosti ($P=0,001$), izraženi kao srednja vrednost total power – TP, viši kod bolesnika sa uskim QRS kompleksima (Slika 1.). Dnevne vrednosti low frequency komponente - LF takođe su više kod bolesnika sa uskim QRS kompleksima ($P<0,001$) uz očekivano noćno sniženje LF komponente (Slika 2.). U grupi ispitanika sa poremećajima intraventrikularnog provođenja zabeleženo je neočekivano noćno povišenje vrednosti LF, tako da je su noćne vrednosti ove komponente značajno više nego kod bolesnika sa uskim QRS-om ($P=0,014$) - Slika 2. Srednje vrednosti high frequency komponente - HF kod bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja niže su kako tokom dana ($P=0,021$), tako i noću ($P<0,001$) - Slika 3. Kod bolesnika sa uskim QRS-om postoji očuvana diurnalna varijabilnost HF komponente, sa očekivanim noćnim porastom vrednosti HF, dok je kod bolesnika sa blokom leve grane, odnosno nespecifično proširenim QRS-om, zabeleženo neočekivano sniženje noćne vrednosti HF komponente (Slika 3.). Navedeni poremećaji cirkadijalne varijabilnosti odražavaju se i na odnos LF/HF. Dok se tokom dana ne uočava značajna razlika u LF/HF odnosu između dve grupe ($P=0,763$), u toku noći porast vrednosti LF i pad vrednosti HF u grupi ispitanika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja dovodi do paradoksnog porasta odnosa LF/HF ($P=0,002$), što je posebno izraženo u ranim jutarnjim satima (od 02 do 06 h) – Slika 4.

Povezanost trajanja QRS kompleksa sa dnevnim i



Slika 1. Razlike u srednjoj dnevnoj i noćnoj vrednosti ukupne varijabilnosti (total power) kod bolesnika sa uskim i širokim QRS kompleksima



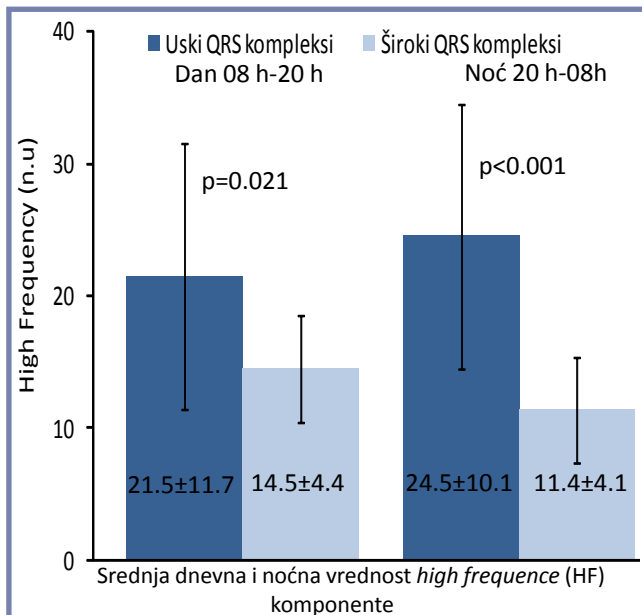
Slika 2. Razlike u srednjoj dnevnoj i noćnoj vrednosti LF komponente sa neočekivanim porastom srednje noćne vrednosti LF kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima.

noćnim vrednostima pokazatelja HRV (dnevne i noćne vrednosti TP, LF i HF) ispitana je multivarijantnom linearnom regresionom analizom, uz prilagođavanje za starost, pol i kliničke karakteristike od značaja za HRV, a to su: srčana frekvencija, ejekciona frakcija, lokalizacija infarkta, broj angiografski obolelih srčanih krvnih sudova, prisustvo dijabetesa, hipertenzije, pušenja i primenjeni lekovi. Rezultati ove analize pokazali su da je trajanje QRS kompleksa multivarijantni prediktor kako dnevnih ($p=0,001$) tako i noćnih ($p<0,001$) vrednosti HF komponente kod svih bolesnika. Međutim, trajanje QRS-a nije imalo nezavisnu prediktivnu vrednost za dnevnu i noćnu varijabilnost TP i LF komponente. U Tabeli 2 prikazani su rezultati univarijantne i multivarijantne analize povezanosti trajanja QRS kompleksa i pokazatelja HRV.

Diskusija

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore ukupna varijabilnost srčane frekvencije značajno snižena i da je sniženje ukupne HRV više ispoljeno kod bolesnika sa intraventrikularnim poremećajima provođenja u odnosu na bolesnike sa uskim QRS-om. Uprkos ventrikularnoj disfunkciji i sniženoj ukupnoj HRV, cirkadijalna varijabilnost parametara HRV očuvana je kod bolesnika sa normalnim trajanjem QRS kompleksa, dok kod bolesnika sa proširenim QRS-om postoji konstantna predominacija simpatikusa, bez fiziološke cirkadijalne varijacije tonusa simpatikusa i parasimpatikusa. Prema našim saznanjima, poveznost cirkadijalnih promena autonomne modulacije i prisustva intraventrikularnih poremećaja provođenja do sada nije ispitivana u drugim studijama.

Za autonomnu modulaciju srčane funkcije karakteristično je da se u toku dana smenjuju periodi pojačanog simpatičkog tonusa sa periodima tokom kojih



Slika 3. Razlike u srednjoj dnevnoj i noćnoj vrednosti HF komponente sa paradoksnim opadanjem srednje noćne vrednosti HF kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima

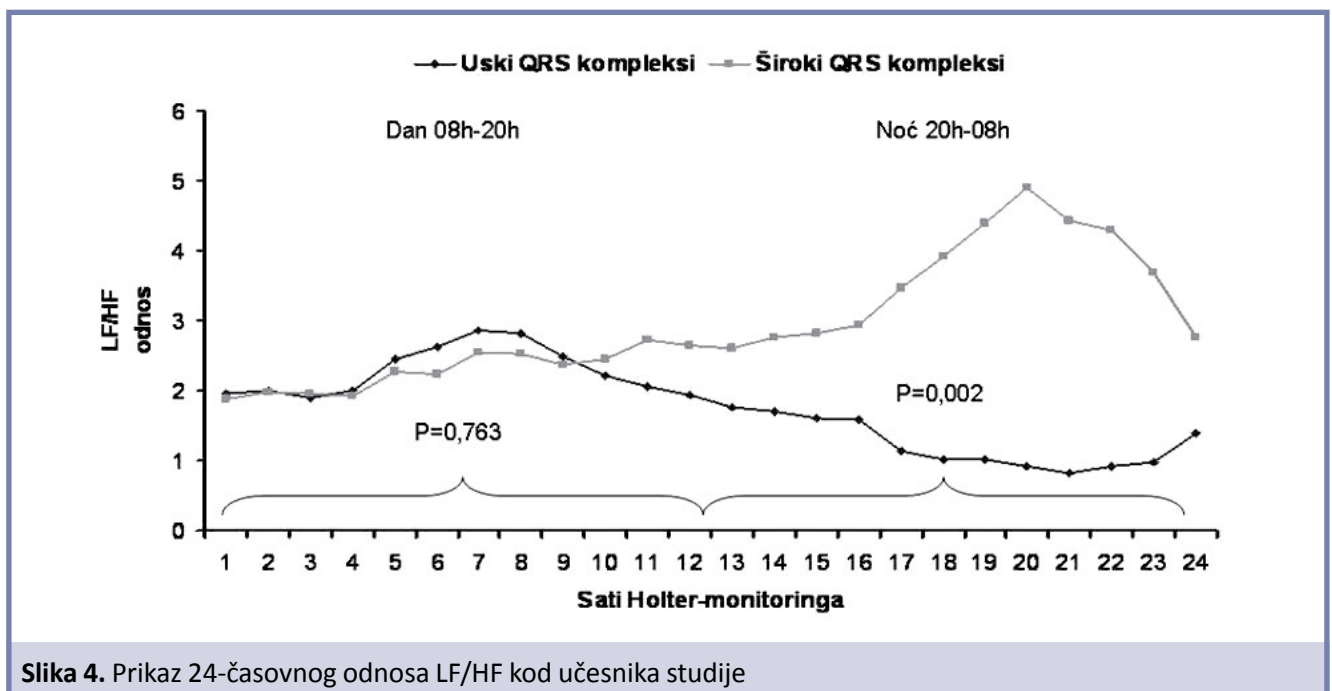
preovladava parasimpatički uticaj, odnosno da postoji cirkadijalna (diurnalna) varijabilnost HRV. Kod zdravih osoba, cirkadijalne promene HRV manifestuju se dnevnom simpatičkom i noćnom parasimpatičkom dominacijom.¹⁰ Vagusna aktivnost počinje da raste oko 2 sata pre početka spavanja i tokom noći se održava fiziološka parasimpatička dominacija.¹¹ U ranim jutarnjim satima nastaje naglo povećanje simpatičkog i opadanje parasimpatičkog tonusa.¹² Poremećaj simpato-vagalne ravnoteže može da olakša pojavu srčanih aritmija, dejstvom na trajanje refrakternog perioda pretkomorskih i komorskih kardiomiocita, povećanjem automatizma, nastankom naknadnih depolarizacija i/ili sniženjem fibrilatornog praga.¹³ Kardiovaskularna oboljenja često su praćena promenama cirkadijalne varijabilnosti HRV. Na

primer, kod osoba koje su prebolele infarkt miokarda, utvrđena je smanjena ukupna varijabilnost, sa višim vrednostima LF i nižim vrednostima HF komponentne, kao i manji porast HF u toku noći.¹⁴ Kod bolesnika sa malignim komorskim tahiaritmijama i ugrađenim automatskim defibrilatorom¹⁵ dokumentovan je nizak parasimpatički tonus u toku noći. Slično tome, kod postinfarktne bolesnika koji su preživeli naprasnu srčanu smrt, nije registrovana očekivana diurnalna parasimpatička varijabilnost, dok je simpatička varijabilnost bila očuvana.¹⁶

U našem istraživanju, ukupna dnevna i noćna varijabilnost HRV (dnevna i noćna vrednost TP) bila je snižena u obe grupe bolesnika u odnosu na očekivane vrednosti kod zdravih osoba.⁷ Ovakav nalaz je očekivan jer je poznato da su disfunkcija leve komore i srčana insuficijencija povezane sa smanjenjem pokazatelja HRV¹⁷, a u našem istraživanju obe grupe su činili bolesnici sa sniženom kontraktilnom funkcijom leve komore ($EF \leq 35\%$). Međutim, vrednosti ukupne varijabilnosti bile su značajnije redukovane kod bolesnika sa širokim QRS kompleksima u odnosu na bolesnike sa normalnom širinom QRS-a, što ukazuje na značaj intraventrikularnih poremećaja provođenja za HRV.

Uprkos ventrikularnoj disfunkciji, bolesnici sa uskim QRS kompleksima imaju očuvanu cirkadijalnu varijabilnost sa parasimpatičkom dominacijom u toku noći (niže noćne vrednosti LF, više noćne vrednosti HF i pad odnosa LF/HF u toku noći). Nasuprot tome, kod obolelih sa intraventrikularnim poremećajima provođenja uočava se poremećaj cirkadijalne varijabilnosti, sa sniženim tonusom parasimpatikusa u toku celog dana, a naročito noću. Drugim rečima, postoji konstantna predominacija simpatikusa, koja je posebno ispoljena u toku noći i ranih jutarnjih sati (paradoksn porast LF komponente tokom noći, pad vrednosti HF komponente i porast odnosa LF/HF u toku noći). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da postoji nezavisna negativna povezanost trajanja QRS-a i pokazatelja vagusne modulacije (dnevne i noćne vrednosti HF komponente).

Poređenjem sa rezultatima drugih istraživanja nalazi se da je prisustvo intraventrikularnih poremećaja



Slika 4. Prikaz 24-časovnog odnosa LF/HF kod učesnika studije

provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom srčanom disfunkcijom u našoj studiji praćeno pojavom autonomnog disbalansa sličnih karakteristika kao kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom koji su već imali maligne komorske tahiaritmije ili su preživeli naprasnu smrt a nisu imali intraventrikularne poremećaje provođenja.^{15,16} Ranija istraživanja su pokazala da je prisustvo bloka leve grane ili nespecifičnog produženja intraventrikularnog provođenja nezavisni prediktor povišenog kardiovaskularnog mortaliteta¹⁸, uključujući i rizik od naprasne srčane smrti¹⁹, naročito kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom i sniženom EF leve komore <35%. Nasuprot tome, prisustvo bloka desne grane kod obolelih od ishemijske bolesti srca nema prognostički značaj.²⁰

Mehanizam povezanosti intraventrikularnih poremećaja provođenja i HRV nije do sada detaljnije proučavan, a moguće je da se bazira na zajedničkom supstratu - postinfarktnoj disfunkciji leve komore. Poznato je da intraventrikularni poremećaji provođenja kod postinfarktnih bolesnika najčešće nastaju zbog većeg stepena srčanog oštećenja usled ekstenzivne miokardne nekroze ili su posledica preegzistentnog kardiovaskularnog oboljenja, koje je dovelo do miokardnih promena i pre nastanka infarkta. Prisustvo bloka leve grane može biti praćeno izvesnim stepenom asinhronije u komorskoj kontrakciji sa nepovoljnim uticajem na sistolnu funkciju leve komore i HRV.^{21,22}

Iako se kontraktilna funkcija leve komore u našem istraživanju nije razlikovala kod osoba sa i bez intraventrikularnih poremećaja provođenja, bolesnici sa širokim QRS-om su značajno češće imali prednji infarkt, višesudovnu koronarnu bolest i klinički ispoljenu srčanu insuficijenciju (nižu NYHA klasu) u odnosu na bolesnike sa uskim QRS-om. Ovi nalazi govore u prilog većeg stepena postinfarktnog srčanog oštećenja kod obolelih sa intraventrikularnim poremećajima provođenja koji mogu da se dovedu u vezu sa narušenom diurnalnom varijabilnošću HRV.

Prisustvo ventrikularnih ekstrasistola i kratkotrajne komorske tahikardije je često kod osoba sa disfunkcijom leve komore.²³ Smatra se da kompleksna komorska ekstrasistolna aritmija kod postinfarktnih bolesnika sa EF

<40% ima prediktivni značaj u pogledu mortaliteta.²⁴ Naše istraživanje je pokazalo da visok procenat ispitanika u obe grupe ima komorsku ekstrasistolnu aritmiju. Ukupna učestalost komorskih aritmija u toku 24 časa ista je nezavisno od prisustva intraventrikularnih poremećaja provođenja, a najveća učestalost komorske aritmije zabeležena je tokom dana, što je u skladu sa shvatanjem da pojačani simpatički tonus deluje kao okidač za ventrikularnu aritmiju.²⁵ Međutim, osobe sa širokim QRS-om imale su značajno veću učestalost komorskih poremećaja ritma u toku noći. Moguće je da je autonomni disbalans kod ovih bolesnika bio odgovoran za veću učestalost komorske aritmije u toku noći, što je u skladu sa rezultatima analize HRV, koji pokazuju snižen parasimpatički tonus i prevagu simpatičkog uticaja u toku noći.

Ograničenja istraživanja

Relativno mali broj ispitanika uključenih u ovu studiju zahteva opreznost u interpretaciji rezultata istraživanja. Imajući u vidu da u literaturi nema podataka o značaju intraventrikularnih poremećaja provođenja za cirkadijalne promene HRV, opredelili smo se da u studiji manjeg obima ispitamo povezanost ovih pojava u grupi visokorizičnih bolesnika sa značajno sniženom kontraktilnom funkcijom leve komore. Uprkos malom broju ispitanika pokazane su jasne razlike u cirkadijalnoj varijabilnosti HRV, koje su zavisne od intraventrikularnih poremećaja provođenja. Međutim, procena disfunkcije leve komore ograničena je samo na ejakcionu frakciju, a moguće je da bi se uključenjem ehokardiografskih pokazatelja inter- i intraventrikularne asinhronije stekao bolji uvid u međusobnu povezanost sistolne disfunkcije leve komore, usporenog intraventrikularnog provođenja električnih impulsa i promenama HRV. Pored toga, prospektivno praćenje studijske populacije omogućilo bi procenu prediktivnog značaja ispitivanih pokazatelja za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Konačno, svi učesnici bili su pod uticajem lekova u toku ispitivanja HRV. Poznato je da različiti lekovi, kao što su aspirin, beta-blokatori, ACE inhibitori i

Tabela 2. Prediktivni značaj trajanja QRS kompleksa za dnevne i noćne vrednosti pokazatelja HRV

Dnevni i noćni pokazatelji HRV	Univarijantna linearna regresija			Multivarijantna linearna regresija*		
	Regresioni koeficijent b	95% CI**	P	Regresioni koeficijent b	95% CI**	P
Total power – TP dan	-0,367	-0,641 do -0,093	0,010	-0,255	-0,619 do -0,110	0,166
Total power – TP noć	-0,292	-0,419 do -0,166	<0,001	-0,198	-0,713 do -0,098	0,273
Low frequency – LF dan	-0,459	-0,876 do -0,043	0,031	-0,014	-0,316 do -0,333	0,080
Low frequency – LF noć	-0,700	-1,119 do -0,281	0,001	-0,723	-2,001 do -0,345	0,067
High frequency – HF dan	-2,255	-3,456 do -1,476	<0,001	-1,288	-2,131 do -0,746	0,001
High frequency – HF noć	-3,303	-4,430 do -2,176	<0,001	-2,256	-4,345 do -1,223	<0,001

* nakon prilagođavanja za starost, pol, srčanu frekvenciju, ejakcionu frakciju, lokalizaciju infarkta, broj angiografski obolelih srčanih krvnih sudova, prisustvo dijabetesa, hipertenzije, pušenja, primenjene lekove; **95% CI – 95% interval poverenja

amiodaron, imaju uticaj na pokazatelje HRV.²⁶ Imajući u vidu da nisu postojale razlike u primenjenoj terapiji, kao ni nezavisna povezanost primenjenih lekova i pokazatelja HRV, može se smatrati da uticaj lekova nije bio presudan za rezultate istraživanja.

Zaključak

Intraventrikularni poremećaji provođenja kod bolesnika sa postinfarktnom disfunkcijom leve komore povezani su sa poremećajem cirkadijalne varijacije tonusa parasimpatikusa, sa predominacijom simpatikusa i poremećenom simpato-vagalnom ravnotežom. Da bi se procenio prediktivni značaj cirkadijalnih promena HRV za nastanak nepovoljnih kardiovaskularnih događaja i rizik od naprasne srčane smrti, potrebna su prospektivna istraživanja koja bi uključila veći broj ispitanika.

Literatura

- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SF, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk assessment stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1179-99.
- Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2004;110:766-9.
- Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1405-9.
- Arntz HR, Willich SN, Oeff M, et al. Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation* 1993;88:2284-9.
- Malik M, Farrell T, Camm J. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;66:1049-54.
- Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. U knjizi: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E urednici. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005;9:107-151.
- Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:245-9.
- Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;18:51:1725-33.
- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of neural regulation of systemic arterial pressure and R-R variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-47.
- Carrington M, Walsh M, Stambas T, Kleiman J, Trinedr J. The influence of sleep onset on the diurnal variation in cardiac activity and cardiac control. *J Sleep Res* 2003;12:213-21.
- Huikuri H, Niemela M, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994;90:121-6.
- Guo Y, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: considerations in non-invasive electrophysiology. *Cardiac Electrophysiol Rev* 2002;7:267-72.
- Lombardi F, Sadrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *American Heart J* 1992;123:1521-29.
- Fries R, Hein S, King J. Reversed circadian rhythms of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator. *Med Sci Monit* 2002;8:CR751-CR756.
- Klingenhafen T, Rapp U, Hohnloser S. Circadian variation of heart rate variability in postinfarction patients with and without life-threatening tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:357-64.
- Lombardi F. Heart rate variability and heart failure. *Heart* 1998;80:213-4.
- Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:1085-91.
- Eelhendy A, Hammill SC, Mahoney DW, et al. Relation of QRS duration on the surface 12-lead electrocardiogram with mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1082-8.
- Freedman R, Alderman E, Sheffield L et al. Bundle branch block in patients with coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:73-80.
- Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-92.
- Adamson P, Kleckner K, Van Hout WW, Srinivasam S, Abraham W. Cardiac resynchronisation therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003;108:266-9.
- McLaughlin MG, Zimetbaum MD. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11:327-37.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
- Guo Y, Stein PK. Circadian pattern of arrhythmic episodes. U knjizi: Dynamic electrocardiography. Urednici Malik M, Camm AJ. New York, Blackwell Publishing; 2004: 560-565.
- Copie X, Le Heuzey J. Effects of drugs. U knjizi: Dynamic electrocardiography. Urednici: Malik M, Camm AJ. New York, Blackwell Publishing; 2004: 82-89.

Abstract

The association of intraventricular conduction disturbances with circadian changes in heart rate variability in patients with postinfarction left-ventricular dysfunction

Polovina M. Marija¹, Potpara S. Tatjana¹, Đikić Dijana¹, Ostojić Č. Miodrag^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

Introduction: Left bundle branch block (LBBB) and intraventricular conduction delay (IVCD) are associated with an increased arrhythmic risk in post-infarction patients with left ventricular (LV) dysfunction. The incidence of arrhythmic death is highest in the morning, possibly reflecting an autonomic imbalance.

AIM: analysis of circadian heart rate variability changes (HRV) in post-infarction patients with LVEF $\leq 35\%$, with and without LBBB/IVCD.

METHOD: 2 groups were included: Group-1 ($n=27$) with narrow QRS complexes (<110 ms), and Group-2 ($n=28$) with LBBB/IVCD. Spectral HRV analysis was performed to obtain measures of total variability (total power-TP), low-frequency (LF) and high-frequency (HF) components, and LF/HF ratio. Comparisons between the groups were made using mean day-time (08 am - 08 pm) and night-time (08 pm - 08 am) HRV measures.

RESULTS: no differences were found regarding clinical characteristics or LVEF (31.2 ± 3.3 vs. $30.8 \pm 3.8\%$) ($p > 0.05$ for all). Day-time (1986 ± 635 vs. 1284 ± 411 ms; $p = 0.016$) and night-time (2042 ± 701 vs. 1202 ± 318 ms; $p = 0.001$) TP values were higher in Group-1, as well as day-time (39.4 ± 11.9 vs. 24.8 ± 8.8 n.u.; $p < 0.001$) and night-time (27.5 ± 7.3 vs. 32.8 ± 6.6 n.u.; $p = 0.014$) LF measures, with preserved diurnal variability. Group-2 demonstrated increase in night-time LF component, lower day-time (21.5 ± 11.7 vs. 14.5 ± 4.4 n.u.; $p = 0.021$) and night-time (24.5 ± 10.1 vs. 11.4 ± 4.1 n.u.; $p < 0.001$) HF and unexpected night-time HF decrease and an increase in LF/HF ratio ($p = 0.002$).

CONCLUSION: LBBB/IVCD patients demonstrate reduced total HRV and disturbed circadian HRV pattern. Night-time LF increase and HF decrease and raised LF/HF ratio indicate augmented sympathetic and diminished parasympathetic modulation, possibly reflecting an increased arrhythmic risk.

Interventni pristup bifurkacionim koronarnim lezijama: prikaz slučaja TAP tehnike

Milorad Živković¹, Goran Stanković^{1,2}, Vladan Vukčević^{1,2}, Zlatko Mehmedbegović¹, Vladimir Dedović¹

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak Predstavljamo slučaj pacijentkinje stare 67 godina i angiografskim nalazom „prave” bifurkacione lezije (Medina 1,1,1) u medijalnom segmentu RCA. Planirana strategija lečenja bifurkacione lezije bila je „provisional stenting” sa jednim stentom u glavnoj grani. Zbog sumnje na postojanja disekcije u ostijalnom segmentu bočne grane, planirana strategija je promenjena i implantiran je stent u bočnu granu, TAP (T and smal Protrusion) tehnikom. Na osnovu randomizovanih studija dodatni stent u bočnoj grani neophodan je između 2 i 51% slučajeva. TAP tehnika je modifikacija T tehnike i zasnovana je na minimalnoj protruziji stenta iz bočne ka glavnoj grani

Ključne reči koronarne bifurkacije, TAP tehnika

Pacijentkinja stara 67 godina primljena je u Salu za kataterizaciju Kliničkog centra Srbije zbog bola u grudima, promenama u elektrokardiogramu u vidu ST depresije u inferiornim odvodima i dijagnozom infarkta miokarda bez ST elevacije. Decembra 2005. godine urađena je hirurška revaskularizacija miokarda sa implantacijom venskog grafta za optuznu marginalnu granu (OM1) i arterijskog LIMA grafta na prednje descedentnu arteriju (LAD). Pacijentkinja je bila bez tegoba do januara 2010. godine kad su se ponovo javili bolovi u grudima u miru.

Koronarni angiogram native cirkulacije pokazao je subokluzivnu leziju u proksimalnom segmentu LAD koja je okludirana nakon odvajanja prve dijagonalne grane i okludiranu prvu optuznu marginalnu granu. U medijalnom segmentu RCA je bila prisutna bifurkaciona lezija koja zahvata akutnu marginalnu granu, dok su venski graft za OM1 i LIMA graft bili bez angiografski značajnih stenoza. Na osnovu kliničke slike i angiografskog nalaza odlučeno je da se uradi perkutana intervencija na RCA.

Lezija u medijalnom segmentu RCA je dakle bila koncentrična, blago kalcifikovana, „prava” bifurkaciona lezija sa značajnom stenozom u ostijalnom segmentu akutne marginalne grane i pripada Medina klasifikaciji 1,1,1 sa bifurkacionim uglom blizu 90 stepeni (Slika 1). Inicijalni pristup u lečenju lezije bila je strategija sa jednim stentom, stentiranjem glavne grane preko ostijuma bočne grane. To bi mogao da bude prvi i poslednji korak procedure, koja se može nastaviti otvaranjem ćelija implantiranog stenta prema bočnoj grani sa ili bez finalne „kissing” balon inflacije¹ i eventualnoj naknadnoj odluci o stentiranju bočne grane ukoliko je to potrebno („provisional approach”). Jednostavna strategija, sa jednim stentom, udružena je sa kraćim trajanjem

procedure i vremenom fluoroskopije kao i manjom stopom porasta biomarkera kao posledice same procedure², pri čemu je angiografski ishod (rezultat) ekvivalentan rezultatu procedure sa dva stenta.³

Nakon plasiranja koronarnih žica vodiča u distalni segment RCA i akutne marginalne grane urađena je predilatacija lezija u medijalnom segmentu RCA, kao i kritične subokluzivne kalcifikovane lezije u ostijalnom segmentu bočne akutne marginalne grane.

Predilatacija bočne grane i glavne grane bifurkacije

Generalni konsenzus je da bočna grana ne zahteva predilataciju ukoliko se ne radi o izrazito kalcifikovanoj, dugačkoj (>5 mm) leziji.⁴ Na osnovu prospektivnih observacionih registara Manuel Pan predlaže predilataciju bočne grane i u slučajevima kada je ostijalna stenoza kritična ili ako postoji ekstremna angulacija bočne grane.^{5,6} Prethodne patološke studije kao i invivo IVUS pri evaluaciji bifurkacije distalnog glavnog staba pokazale su da se aterosklerotski proces javlja predominantno blizu bifurkacije i da je pojava plaka na mestu karine veoma retka⁷. Izbegavanjem predilatacije bočne grane povećava se verovatnoća da pri zameni žica (recross) koronarna žica prođe kroz najdistalniju stent ćeliju na karini. Ovo nije slučaj posle predilatacije bočne grane, kada žica iz glavne grane često prolazi kroz proksimalniju ćeliju stenta, često praveći ili šireći već postojeću disekciju na ostijumu nastalu agresivnom predilatacijom.⁴

Stentiranje glavne grane

U sledećem koraku stent sa lekom Cypher 3.5 x 28mm implantiran je u medijalnom segmentu RCA pokrivajući i aterosklerotski izmenjeni segment arterije proksimalno od ciljne lezije.

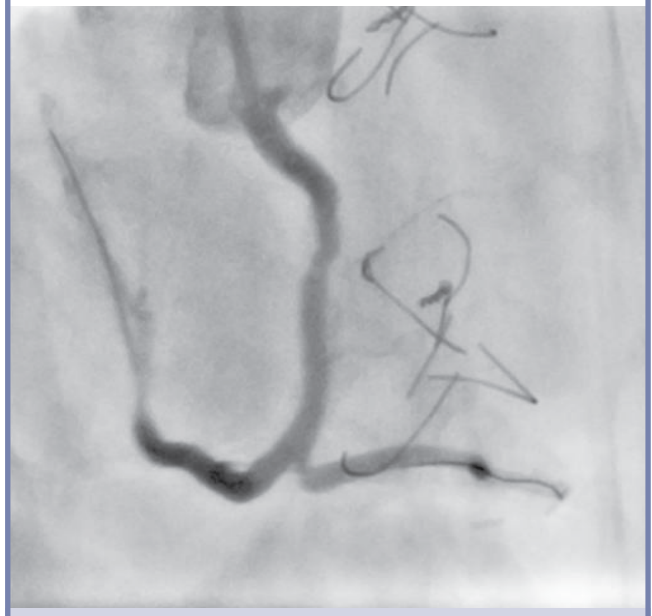
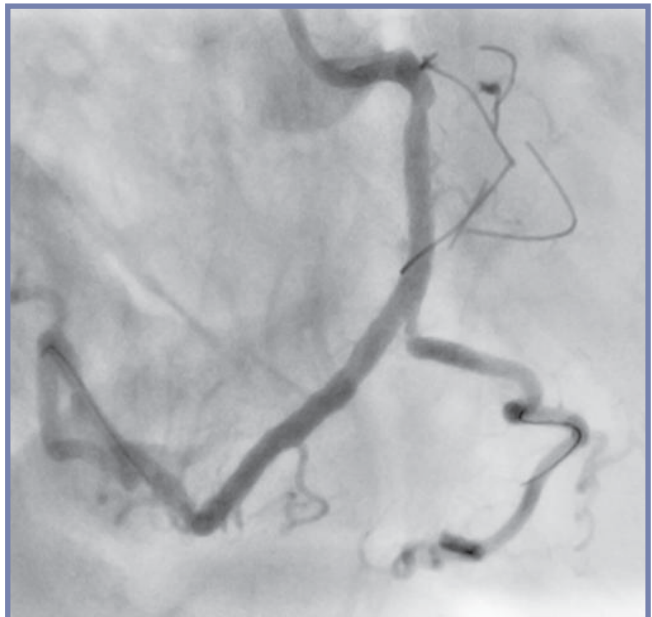
Kontrolni angiogram pokazao je da je implantirani stent dobro pozicioniran i optimalno otvoren bez angiografskih znakova disekcije na proksimalnoj i distalnoj ivici dok u ostijumu akutne marginalne grane postoji i dalje „tesna” subokluzivna stenoza (Slika 2). Posle izmene žica („recrossing”) balonom je prvo predilatiran ostijum, čime je otvorena ćelija stenta ka bočnoj grani. Kako bi se popravila balonom narušena geometrija implantiranog stenta i omogućilo što bolje pokrivanje ostijuma bočne grane, urađen je simultani „kissing” balonima u glavnoj i bočnoj grani.



Slika 1. Inicijalni angiogram



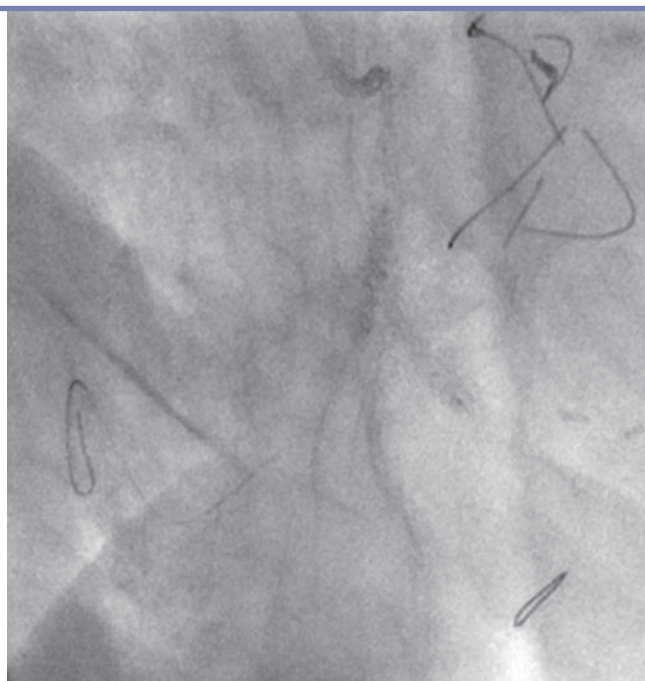
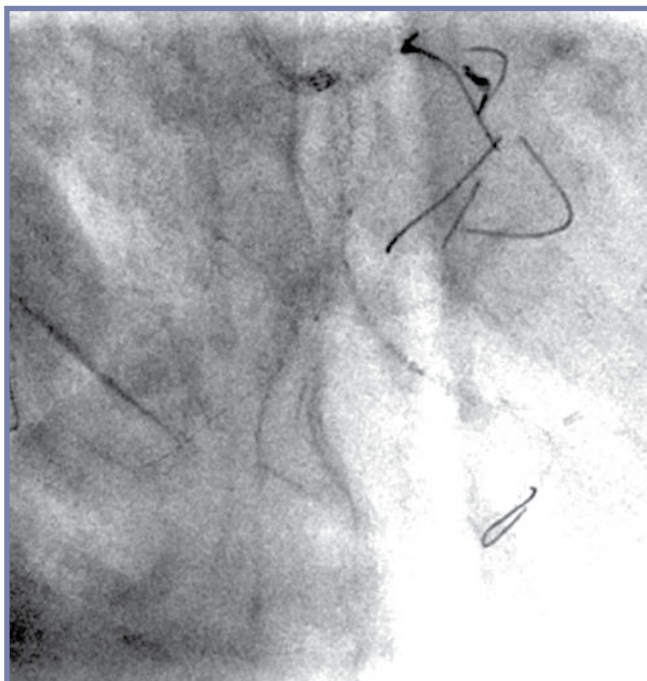
Slika 2. Angiografski rezultat nakon implantacije stenta u glavnoj grani



Slika 3. Disekcija u ostijalnom segmentu bočne akutne marginalne grane

Finalna simultana inflacija balona u glavnoj i bočnoj grani („Final kissing” balloon inflation - FKI)

Još uvek se postavlja pitanje rutinske „kissing” inflacije, sa opštim stavom da u odsustvu angiografski „tesne” lezije na ostijumu bočne grane „kissing” balon inflacija ne mora biti rutinska stvar. Međutim, u slučaju „tesne” angiografske lezije (>75%), na ostijumu bočne grane posle stentiranja glavne grane, poznato je da FKI smanjuje funkcionalni značaj suženja⁸. Iz navedenog se zaključuje da se mogu primeniti dve strategije. I to prva, koja podrazumeva korišćenje frakcione rezerve koronarnog protoka, kojom bi se odredio funkcionalni značaj lezije pre „kissinga”. I druga, koja ide u prilog rutinskom „kissing-u” kod svake bifurkacione lezije a na osnovu saznanja da se time smanjuje hemodinamska značajnost



Slika 4A i 4B. Pozicioniranje i implantacija stenta u bočnoj grani

suženja što se ne suprotstavlja rezultatima NORDIC III STUDIJE. Subanaliza CACTUS studije pokazala je da je FKI udružen sa boljim angiografskim rezultatom i manjom stopom neželjenih događaja (MACE), kako kod kompleksnih tehnika sa dva stenta tako i kod jednostavnih (provisional) tehnika.⁹

Rezultat nakon simultanog „kisinga“ (FKI) bio je prihvatljiviji ali nezadovoljavajući, prevashodno zbog vizuelizacije rasvetljenja, koje je imponovalo kao disekcija na ostijumu bočne grane (Slika 3). Odlučeno je da se implantira dodatni stent u pomenutom segmentu, odnosno da se „provisional“ tehnika zameni tehnikom sa dva stenta.

Na osnovu randomizovanih studija dodatni stent u bočnoj grani neophodan je u između 2-51% slučajeva.^{9,3} Kompleksnije tehnike sa dva stenta primenjuju se ukoliko je rezultat nakon (FKI) nezadovoljavajući, odnosno, ako postoji rezidualna stenozna veća od 75%, disekcija (kao u ovom slučaju) i TIMI protok manji od 3 u bočnoj grani većoj od 2.5mm ili frakciona rezerva koronarnog protoka (FFR) manja od 0.75.^{8,10}

Najčešće korišćena tehnika kada se stentira bočna grana je T tehnika.¹¹ Izvodi se tako da se stent pozicionira na ostijumu bočne grane a da ne protudira u glavnu granu. Neki operatori koriste istovremeno balon u glavnoj grani sa inflacijom na mali broj atmosfera da bi precizno pozicionirali stent u bočnoj grani.⁴ TAP tehnika je modifikacija T tehnike i zasnovana je na minimalnoj protruziji stenta iz bočne ka glavnoj grani.¹² Ova modifikacija napravljena je da se obezbedi sigurno pozicioniranje stenta koje podrazumeva u potpunosti pokrivanje ostijuma bočne grane. TAP tehnika je bila i naš izbor. Stent u bočnoj grani pozicioniran sa proksimalnim markerom stenta u istoj liniji sa markerima balona u glavnoj



Slika 5. Završni rezultat

grani (Slika 4A). Inflacijom balona otvoren je stent u bočnoj grani i to tako da balon nakon inflacije balona nosača stenta sledi inflacija balona u glavnoj grani, (Slika 4B) koji ostane naduvan još par trenutaka nakon deflacije balona nosača stenta bočne grane. Završni FKI urađen je uz pomoć balona iz glavne grane i balona stenta bočne grane. Dobijen je optimalni rezultat sa potpuno pokrivenim ostijumom, bez rezidualne stenozne i znakova disekcije bočne grane, registruje se TIMI 3 protok (Slika 5).

Literatura

1. Ormiston JA, Webster MW, Ruygrok PN, et al. Stent deformation following simulated side-branch dilatation: a comparison of five stent designs. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:258-64.
2. Steigen TK, Meang M, Wiseth R, et al. Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114(18):1955-61.
3. Ferenc M, Gick M, Kienzle rP, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 2008;29:2859-67.
4. Stankovic G, Derremont O, Ferenc M, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions: 2008 consensus document from the fourth meeting of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2008;5:39-49.
5. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J* 2007;153:15e1-7.
6. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, et al. A stepwise strategy for the stent treatment of bifurcated coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:50-7.
7. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:105-12.
8. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008;29:726-32.
9. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional sidebranch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of theCrushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009;119:71-8.
10. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ et al. Physiologic assesment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):633-7.
11. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL, Dens J et al. 9- Month Clinical, Angiographic, and Intravascular Ultrasound Results of a Prospective Evaluation of the Axxess Self- Expanding BioLimus A9-Eluting Stent in Coronary Bifurcation Lesions: The Diverge (Drug- Eluting Stent Intervention of Treating Side Branches Effectively) Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1031-9.
12. Burzotta F, Gwon HC, Hahn JY, et al. Modified T- stenting with intentional protrusion of the side branch stent within the main vessel stent to ensure ostial coverage and facilitated final kissing balloon: the T stenting and small protrusion technique (TAP stenting) Report of bench testing ond first clinical Italian-Korean two centre experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(1):75-82.

Abstract

Interventional approach to bifurcation lesions: Case presentation of TAP technique

Milorad Živković¹, Goran Stanković^{1,2}, Vladan Vukčević^{1,2}, Zlatko Mehmedbegović¹, Vladimir Dedović¹

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

We present a case of 67 years old female patient with true bifurcation (Medina 1,1,1) lesion in medial RCA. Initial treatment strategy was provisional stenting with one stent in the main branch. Due to the suspicious of dissection in ostial segment of side branch we switched our strategy and performed T And small Protrusion technique (TAP) with additional stent in side branch. According to randomised trials, a second stent in the side branch may be required in different number of patients, raging from 2% and 51%. The TAP technique is modification of the T-stenting technique and is based on an intentional minimal protrusion of the side branch stent within the main vessel.

Tamponada srca izazvana rupturom koronarne arterije tokom perkutane koronarne intervencije

Vladan Kovačević¹, Georgios Sianos³, Milan Nedeljković^{1,2}, Arsen Ristić^{1,2}, Vladimir Dedović¹, Branko Beleslin^{1,2}, Siniša Stojković^{1,2}, Miodrag Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

³AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Sažetak

Ruptura koronarne arterije je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija perkutane koronarne intervencije koja dovodi do smrtnog ishoda u 7-8% slučajeva. Tamponada srca kao posledica koronarne perforacije nastaje usled brzog nakupljanja krvi u perikardnom prostoru i predstavlja urgentno, po život opasno stanje koje zahteva brzu dijagnostiku i hitnu perikardiocentezu.

Kod pacijenta starog 76 godina prilikom implantacije stenta u proksimalni segment cirkumfleksne grane leve koronarne arterije dolazi do perforacije Ellis tip III, koja je lečena intravenskom administracijom protamin-sulfata, dugotrajnom inflacijom balona i implantacijom politetrafluoroetilen-skog stent grafta. Pošto je došlo do pojave kliničkih znakova tamponade, nakon ehokardiografske potvrde prisustva perikardnog izliva pristupilo se hitnoj perikardiocentezi pri čemu je izvađeno 350 ml hemoragičnog sadržaja. Na kontrolnoj koronarografiji nije bilo angiografskih znakova ekstrakardijalne kontrastne. Perikardiocenteza je procedura koja spasava život pacijentima sa tamponadom srca kao posledicom rupture koronarne arterije.

Ključne reči tamponada srca i PCI

Ruptura koronarne arterije je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija perkutane koronarne intervencije (PCI). Javlja se u manje od 1% slučajeva, češće kod korišćenja ateroablativnih sredstava.¹⁻⁷ Tamponada srca kao posledica rupture koronarne arterije nastaje usled brzog nakupljanja krvi u perikardnom prostoru i predstavlja urgentno, po život opasno stanje koje zahteva brzu dijagnostiku i hitnu perikardiocentezu.

Prikaz slučaja

Muškarac, star 76 godina, sa simptomima stabilne angine pectoris, primljen je u našu ustanovu zbog zakažane PCI tokom CTO mini Workshop-a koji je održan u Beogradu 25. i 26.08.2010. godine. Osam meseci ranije hospitalizovan je zbog akutnog infarkta miokarda donjeg zida i desne komore, što je bila prva manifestacija koronarne bolesti, kada je lečen antikoagulantnom i dvojnog antiagregacionom terapijom. Dijabetičar je deset godina unazad, na terapiji oralnim hipoglikemicima. Od faktora rizika za koronarnu bolest još navodi i hiperholesterolemiju.

Na prijemu pacijent je bio kardio-pulmonalno kompenzovan, srčana akcija ritmična, tonovi tiši i bez šumova, uz arterijski pritisak 130/80 mmHg i srčanu frekvenciju od 64/min. Od laboratorijskih analiza registruju se

povišene vrednosti glikemije, ukupnog holesterola i LDL, dok su ostali parametri bili u granicama normale. EKG je pokazivao sinusni ritam, uz qR u D2, D3 i aVF.

Ehokardiografski je bila prisutna akinezijska bazalna segmenta donjeg, zadnjeg zida i septuma, sa blago sniženom ukupnom ejekcionom frakcijom (dimenzije leve komore 5.2/4.4cm, ejekciona frakcija 40-45%). Registruje se mitralna regurgitacija 2+. Desna komora je uvećana, akinetičnog lateralnog zida, trabekularne građe. Postoji trikuspidna regurgitacija 2+ u uvećanu desnu pretkomoru (6.3/6.0cm).

Stres eho test je prekinut u prvom minutu II stepena opterećenja (Bruce protokol na pokretnoj traci) zbog zamora i nemogućnosti daljeg hoda, bez dostignute submaksimalne frekvence predviđene za pol i godine starosti. Pri postignutom opterećenju nije bilo značajnih promena na ST segmentu i poremećaja ritma, kao ni novih ispada kinetike zidova leve komore. Pacijent je lečen dvojnog antiagregacionom terapijom, oralnim hipoglikemicima, statinima, nitratima i beta-blokatorima.

Selektivnom koronarografijom nađena je granična lezija prednje descedentne grane leve koronarne arterije (LAD) u medijalnom segmentu (Slika 1). U proksimalnom segmentu cirkumfleksne grane leve koronarne arterije (Cx) nađena je značajna, iregularna, veoma kalcifikovana stenoza (Slika 2), dok je desna koronarna arterija (RCA) bila proksimalno okludirana, sa nepotpuno

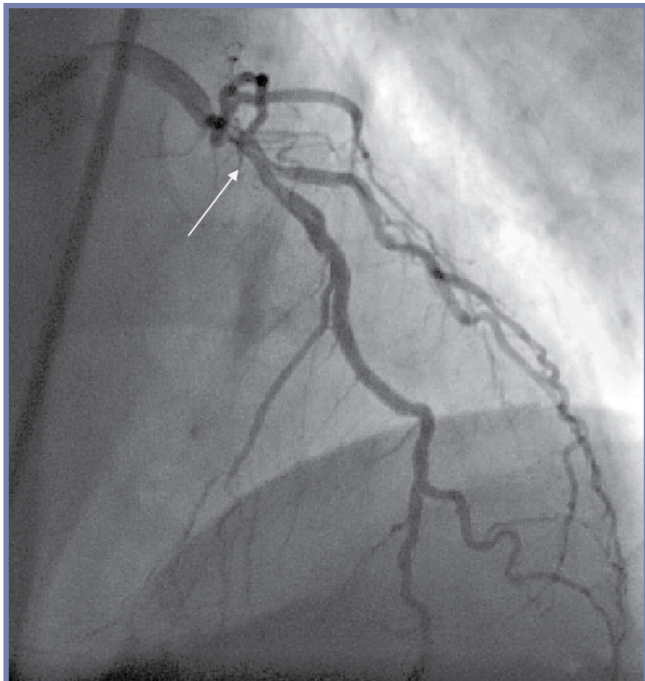
nim protokom kontrasta (TIMI 1) (Slika 3).

Nakon izračunavanja Syntax skora i Euroskora, čije su vrednosti bile 20 odnosno 5, na kardiohirurškom konzilijumu je odlučeno je da se uradi PCI lezija na RCA i Cx, uz funkcionalnu procenu putem FFR-a lezije u medijalnom segmentu LAD.

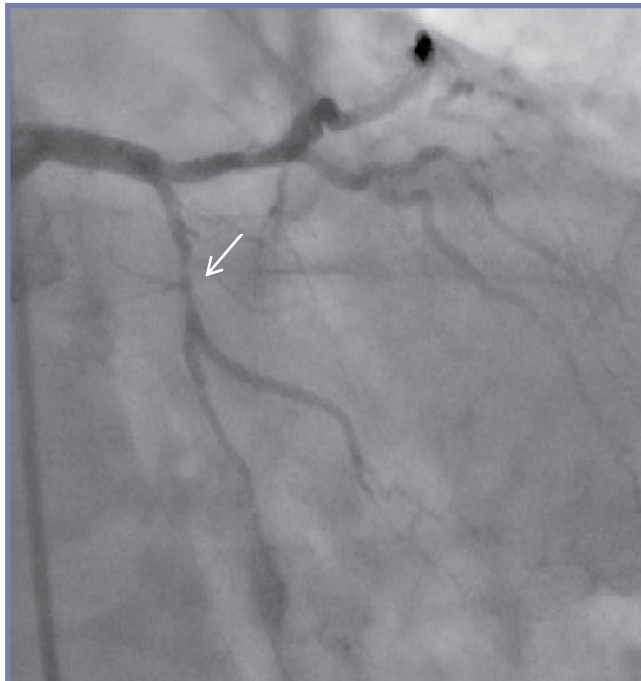
Po plasiranju katetera vodiča JR4 6F (Cordis) u RCA, žica vodič Hi-torque Pilot 50 (Abbott, USA) je lako prošla okluzivnu leziju u proksimalnom delu RCA. Nakon predilatacije balonom Maverick Monorail 2x12mm (Boston Scientific, USA), implantirana su sekvencijalno dva stenta sa oslobađanjem leka: Endeavor Resolute 3x24mm

(Medtronic, USA) na 20atm u proksimalni segment RCA i Endeavor Resolute 3x38mm (Medtronic, USA) na 20atm u medijalni segment RCA, uz uspostavljanje normalnog TIMI 3 protoka (Slika 4).

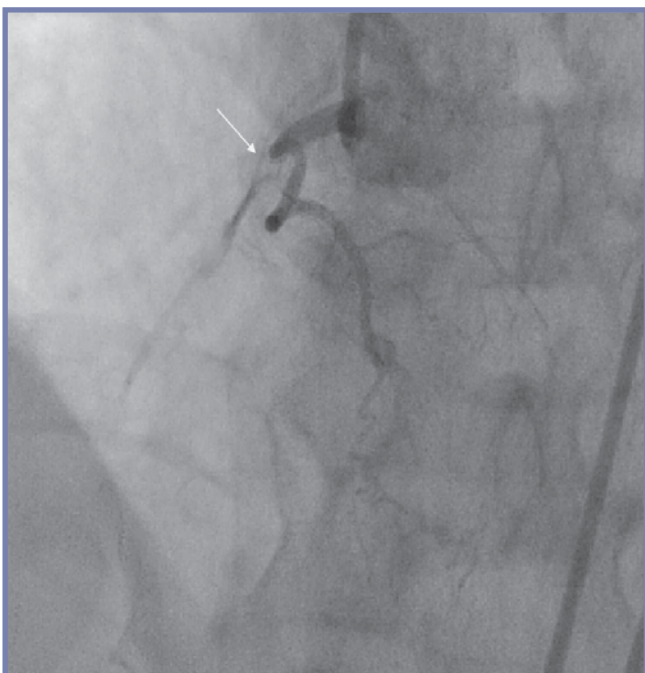
Potom, po postavljanju kateter vodiča Launcher EBU 3.5 7F (Medtronic, USA) u glavno stablo leve koronarne arterije, žica vodič Fielder (Asahi, Japan) plasirana je u prvu optuznu marginalnu granu, a žica vodič BMW (Abbott, USA) postavljena je u distalni segment Cx grane. Nakon predilatacije balonom Maverick Monorail 2x12mm (Boston Scientific, USA), na 12atm, implantiran je stent Endeavor Resolute 2.75x24mm (Medtronic,



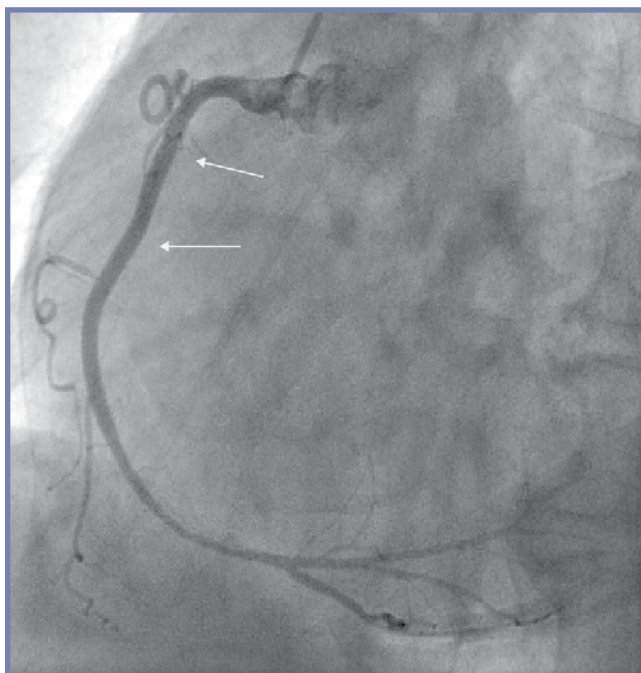
Slika 1. Granična stenoza medijalnom segmentu LAD



Slika 2. Iregularna, kalcifikovana stenoza u proksimalnom segmentu Cx



Slika 3. Okluzija RCA pre PCI

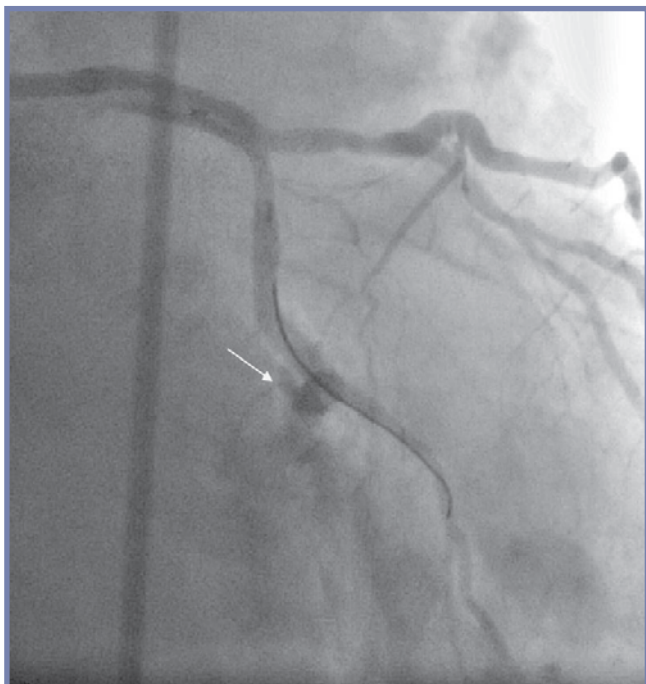


Slika 4. RCA posle PCI

USA) na 15atm na leziju u Cx.

Nakon implantacije stenta uočava se ekstravazacija kontrasta koja sugerše postojanje perforacije koronarne arterije Ellis tip III (Slika 5) na mestu implantacije stenta. Odmah je plasiran balon NC Sprinter RX 3x15mm (Medtronic, USA) i napravljena produžena inflacija balona tokom 3 minuta na 14 atm, posle čega je implantiran i politetrafluoroetilenski (PTFE) stent graft Jostent 3x16mm (Abbott, USA) (Slika 6), uz primenu protaminsulfata 3mg i.v. Tokom procedure pacijent se žalio na jak bol u grudima, a nedugo nakon procedure dolazi do pojave hipotenzije. Urađen je kontrolni eho srca

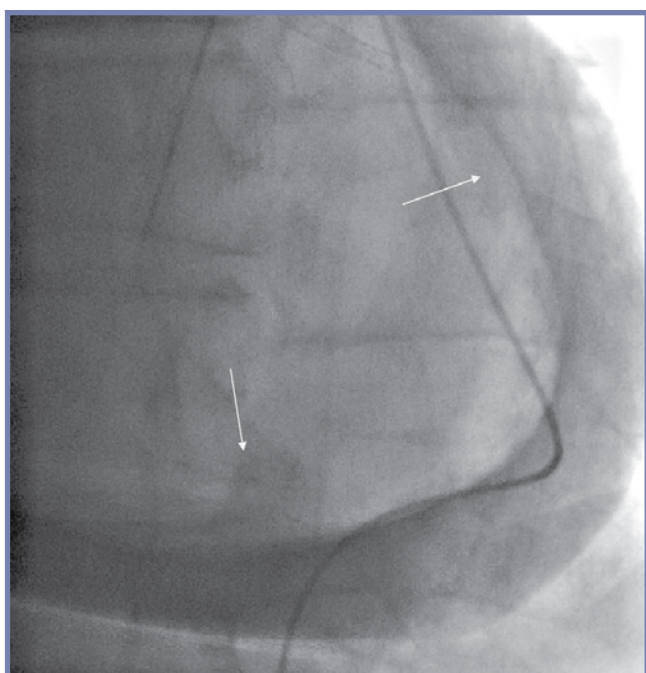
koji je pokazao prisustvo perikardnog izliva, a zatim se pristupilo hitnoj perikardiocentezi subksifoidnim pristupom pri čemu je izvađeno 350ml hemoragičnog sadržaja (Slika 7, 8). Na kontrolnoj koronarografiji nije bilo angiografskih znakova ekstravazacije kontrasta (Slika 9). Pacijent se iz sale za kateterizaciju srca hemodinamski stabilan prevodi na odeljenje odakle je posle 5 dana lečenja pušten kući. Na kontrolnom pregledu posle mesec dana, navodi da se oseća dobro, negira bolove u grudima, gušenje i zamaranje.



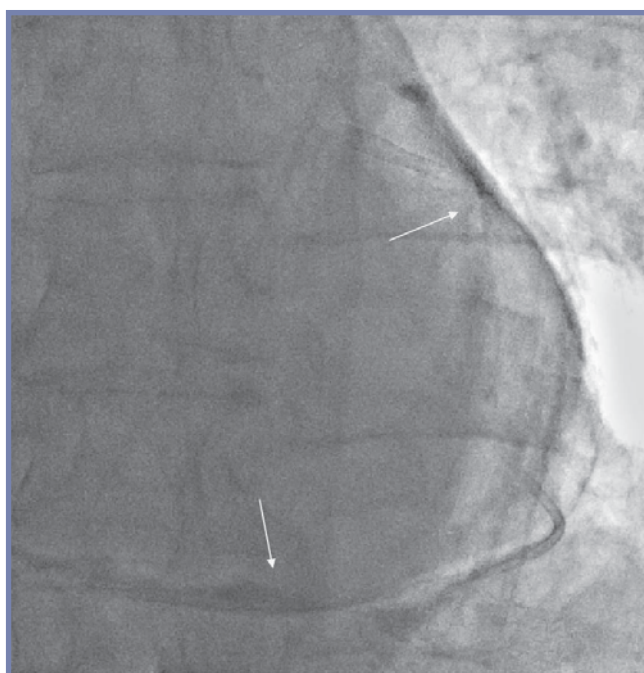
Slika 5. Cx - perforacija Ellis tip III



Slika 6. Implantacija PTFE stent grafta



Slika 7. Pigtail kateter plasiran intraperikardno-kontrastom obojen izliv



Slika 8. Posle perikardioceteze

Diskusija

Na osnovu angiografskih kriterijuma Ellis je izvršio podelu koronarnih perforacija u 3 klase: klasa I ekstraluminalni krater bez ekstavazacije kontrasta, klasa II perikardni ili miokardni „blush“, klasa III ekstavazacija kontrasta u mlazu kroz nepokriveni otvor veći od 1mm.¹ Koronarnu perforaciju mogu izazvati: krute, hidrofilne žice, inflacija balona tokom predilatacije, implantacije stenta ili postdilatacije i ateroablativna sredstva kao što su upotreba rotablatora, usmerena aterektomija ili laserska angioplastika.¹⁻⁷ Pored ateroablativnih sredstava najznačajniji prediktori rupture koronarne arterije su B2/C ACC/AHA lezije (veoma kalcifikovane, ekscentrične, dugačke)^{2,3,7}, pokušaj rekanalizacije hronične totalne okluzije^{2,7}, ženski pol^{3,6}, visok odnos balon/arterija², višesudovna koronarna bolest.²

U zavisnosti od klase koronarne perforacije lečenje se sastoji u korišćenju jedne ili više od sledećih terapijskih mogućnosti: poništavanje dejstva heparina intravenskom administracijom protamin-sulfata, dugotrajna inflacija balona, implantacija politetrafluoroetilenskog (PTFE) stent-grafta, perikardiocenteza ili hitna torakotomija.⁸⁻¹⁵

Tamponada srca nastaje usled perikardne akumulacije tečnosti ili vazduha kao rezultat izliva, traume ili rupture srca. Porast intraperikardnog pritiska dovodi do pada pritiska punjenja u diastoli, smanjenja udarnog i minutnog volumena i porasta venskog pritiska. Najznačajniji simptomi su bol u grudima i dispnoja, a znaci hipotenzija, nabreklost vena na vratu sa prominentnim talasom „x“ u jugularnom pulsu, tahikardija, tahipnoja i paradoksalni puls (opadanje sistolnog pritiska više od 10mmHg pri dubokom udahu). Od koronarnih perforacija do tamponade najčešće dovodi klasa III, ređe klasa II, a veoma retko klasa I.

Kod postojanja kliničkih znakova tamponade i nakon ehokardiografske potvrde perikardnog izliva perikardiocenteza je spasavajuća procedura za većinu pacijenata. Ona je manje invazivna nego hirurška drenaža koja je metoda izbora kod pacijenata sa masivnim adhezijama, intraperikardnim krvarenjem, prisustvom koagulisane krvi u perikardu i kod drugih torakalnih stanja koje čine perikardiocentezu teškom ili neefikasnom. Perikardiocenteza se izvodi subksifoidnim ili interkostalnim pristupom u zavisnosti od distribucije izliva vizuelizovanog ultrazvukom. Ona je godinama izvođena kao „slepa“ procedura sa visokom incidencom komplikacija uključujući veći mortalitet od bilo koje procedure u intervennoj kardiologiji. Uvođenje perikardiocenteze pod ehokardiografskom ili fluoroskopskom kontrolom značajno je smanjilo komplikacije i izuzimajući vrlo retke slučajeve praktično eliminisalo mortalitet.¹³

Zaključak

Ruptura koronarne arterije, iako retka, je veoma važna komplikacija perkutane koronarne intervencije jer i pored svih primenjenih terapijskih mera dovodi do smrtnog ishoda u 7-8 % slučajeva.^{2,7} U većini



Slika 9. Kontrolna koronarografija – bez ekstavazacije kontrasta

studija nezavisni prediktor morbiditeta i mortaliteta je klasa koronarne perforacije po Ellis-u.^{1-3,7} Perikardiocenteza je procedura koja spasava život pacijentima sa tamponadom srca kao posledicom rupture koronarne arterije.¹³

Literatura

1. Ellis SG, Ajluni SC, Whitlow PL, et al. Increased coronary perforation in the new device era: incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* 1994;90:2725-30.
2. Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, et al. Incidence, Predictors, In-Hospital, and Late Outcomes of Coronary Artery Perforations. *Am J Cardiol* 2004;93:213-6.
3. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16,298 procedures. *Heart* 2004;147:140-5.
4. Javadi A, Busch AN, Satler LW, et al. Management and Outcomes of Coronary Artery Perforation During Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2006;98:911-4.
5. Gunning MG, Williams IL, Jewitt DE, et al. Coronary artery perforation during percutaneous intervention: incidence and outcome. *Heart* 2002;88:495-8.
6. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, et al. Incidence, management and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000;86:680-2.
7. Shimony A, Zahger D, Van Straten M, et al. Incidence, Risk Factors, Management and Outcomes of Coronary Artery Perforation During Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:1674-7.
8. Ramsdale DR, Mushahwar SS, Morris JL. Repair of coronary artery perforation after rotastenting by implantation of the JoS-tent covered stent. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:310-3.
9. Briguori C, Nishida T, Anzuini A, et al. Emergency polytetrafluoroethylene-covered stent implantation to treat coronary ruptures. *Circulation* 2000;102:3028-31.

10. Campbell PG, Hall JA, Harcombe AA, et al. The Jomed Covered Stent Graft for coronary artery aneurysms and acute perforation: a successful device which needs careful deployment and may not reduce restenosis. *J Invasive Cardiol* 2000;12:272-6.
11. Casella G, Werner F, Klauss V, et al. Successful treatment of coronary artery perforation during angioplasty using a new membrane-coated stent. *J Invasive Cardiol* 1999;11:622-6.
12. Von Sohsten R, Kopistansky C, Cohen M, et al. Cardiac tamponade in the "new device" era: evaluation of 6999 consecutive percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2000;140:279-83.
13. Seferovic P, Ristic A, Imazio M, et al. Management strategies in pericardial emergencies. *Herz* 2006;31:891-900.
14. Tsang TS, Freeman WK, Barnes ME, et al. Rescue echocardiographically guided pericardiocentesis for cardiac perforation complicating catheter-based procedures. The Mayo Clinic Experience. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1345-50.
15. Fejka M, Dixon SR, Safian RD, et al. Diagnosis, management, and clinical outcome of cardiac tamponade complicating percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002;90:1183-6.

Abstract

Heart tamponade caused by coronary artery rupture during PCI

Vladan Kovačević¹, Georgios Sianos³, Milan Nedeljković^{1,2}, Arsen Ristić^{1,2}, Vladimir Dedović¹, Branko Beleslin^{1,2}, Siniša Stojković^{1,2}, Miodrag Ostojić^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

³AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

Coronary perforation is a rare, but potentially fatal complication of percutaneous coronary intervention with mortality in 7-8 % of cases. Cardiac tamponade after coronary perforation is a result of rapid blood accumulation in pericardial space. It is urgent, life-threatening condition which requires quick diagnosis and pericardiocentesis. In 76 years-old patient, Ellis type III perforation occurred after stent implantation in proximal segment of circumflex branch of left coronary artery. It was treated with intravenous administration of protamine-sulfate, prolonged balloon inflation and implantation of polytetrafluoroethylene stent graft. After echo confirmation of significant pericardial effusion with cardiac tamponade, pericardiocentesis was performed and 350ml of blood was removed from pericardial space. Control coronary angiography showed no signs of contrast extravasation. Pericardiocentesis in a life-saving procedure for patients with cardiac tamponade after coronary perforation.

Funkcionalna međuzavisnost stenoza koronarnih arterija

Dobrić Milan¹, Kostić Jelena¹, Tomašević Miloje¹, Beleslin Branko^{1,2}, Ostojić Miodrag^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak Predstavljamo prikaz slučaja koji demonstrira funkcionalnu povezanost koronarnih lezija u različitim koronarnim arterijama. Perkutana koronarna procedura u LAD je dovela do povećanja frakcione rezerve protoka za 0,07 angiografski intermedijarne lezije u RCA.

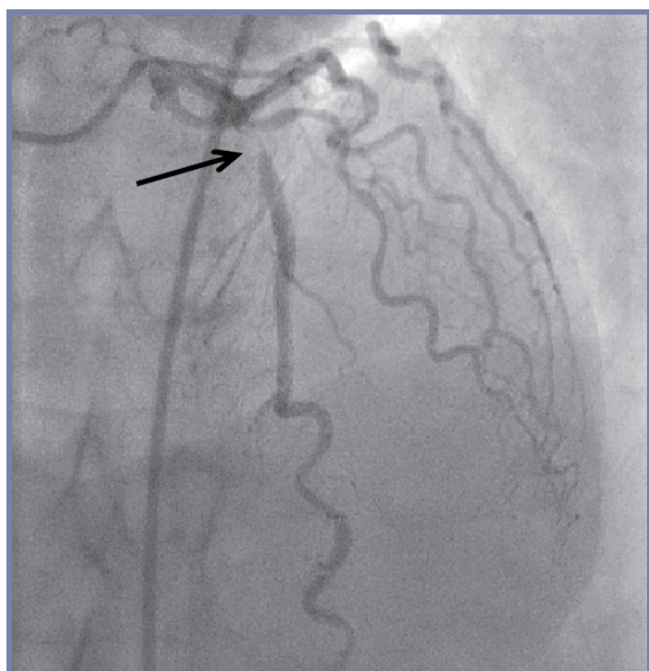
Ključne reči Frakciona rezerva protoka, stenozе koronarnih arterija

Bolesnica, stara 73 godine, primljena je na Kliniku za kardiologiju Kliničkog centra Srbije sa kliničkom slikom nestabilne angine pectoris, sa svakodnevnim bolovima u grudima koji se javljaju u miru i pri najmanjem fizičkom naporu, trajanja desetak minuta, a koji su postali učestaliji mesec dana pre prijema. Urađena je selektivna koronarografija gde je nađena dvosudovna koronarna bolest sa angiografski značajnom bifurkacionom stenozom od 90% dijametra stenozе u proksimalnom segmentu prednje descendentne arterije (LAD) koja zahvata prvu dijagonalnu granu (Slika 1), i angiografski graničnom stenozom u medijalnom segmentu desne koronarne arterije (RCA) od oko 50-70% dijametra stenozе (Slika 2).

Pre nego što je urađena dilatacija LAD arterije, izmerena je frakciona rezerva protoka (FFR) za stenozu na

RCA koja je iznosila 0,82 (Slika 3). Nakon ovoga, urađena je angioplastika proksimalne LAD arterije sa implantacijom jednog metalnog stenta i završnim kissing-om bifurkacije LAD-D1 (Slika 4). Izmerena je vrednost okluzivnog pritiska (Pw) u LAD arteriji tokom implantacije stenta, a izračunata vrednost indeksa kolateralnog protoka (CFI, u ovom slučaju mereno kao Pw/Pa) iznosila je 0,16 (Slika 5). Po završetku intervencije, ponovljeno je merenje FFR-a preko stenozе na RCA, koji je sada iznosio 0,89 (Slika 6). Dilatacija RCA nije rađena.

Ovaj slučaj pokazuje interakciju koja može postojati između koronarnih stenozа u kompleksnom hidrauličnom sistemu koga čini epikardna i mikrocirkulacija celog miokarda (čak i u teritorijama vaskularizacije različitih koronarnih arterija). U ovom konkretnom slučaju, FFR za leziju u RCA se promenio (povećao) nakon dilatacije LAD arterije za 0,07. Imajući u vidu da su obe izmerene



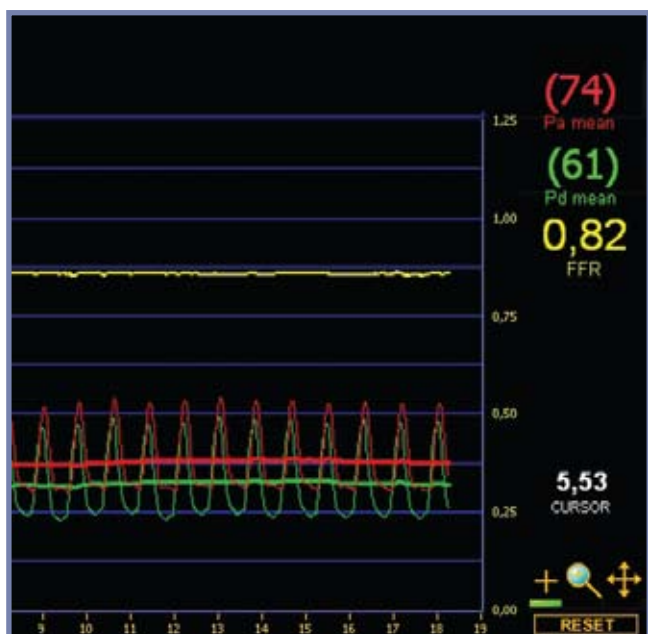
Slika 1. LAD arterija pre dilatacije



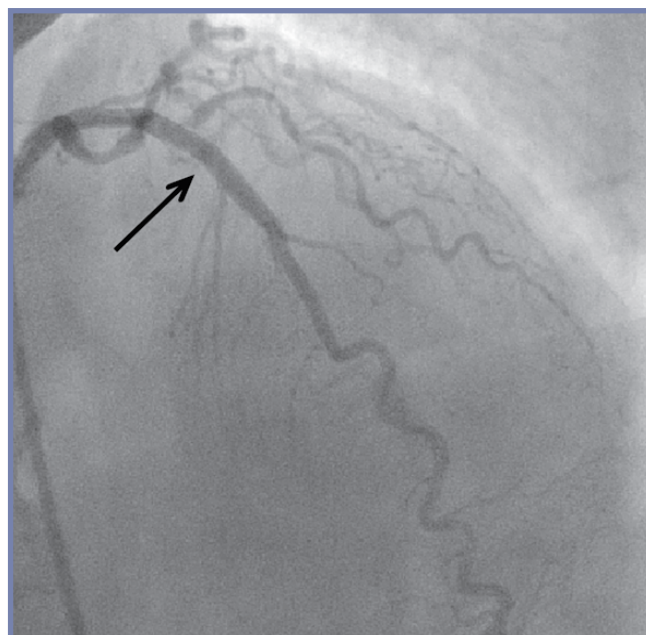
Slika 2. RCA arterija

vrednosti bile veće od 0,80 (što je granična vrednost FFR-a za lezije odgovorne za inducibilnu reverzibilnu ishemiju miokarda na neinvazivnim funkcionalnim testovima), ova promena nije promenila kliničku odluku o revaskularizaciji RCA koja bi se donela samo na osnovu jednog (tj. prvog) merenja, ali, nije teško pretpostaviti

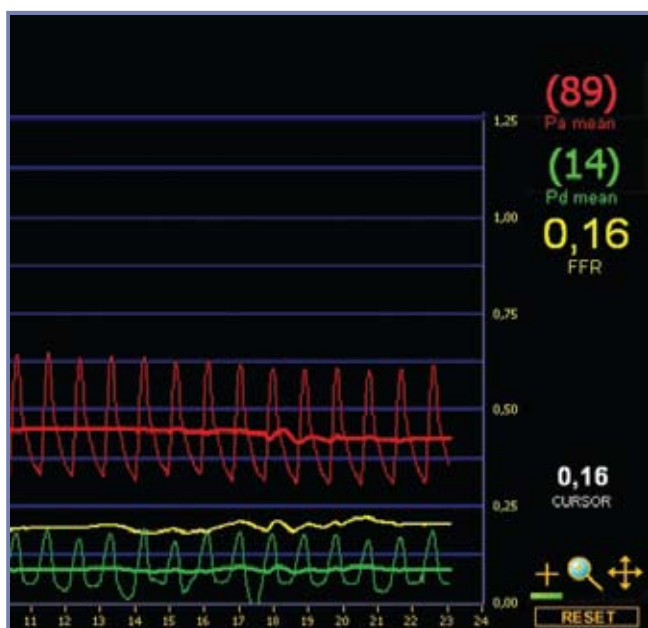
da bi mogli postojati slučajevi u kojima bi se odluka o revaskularizaciji promenila. Pretpostavka je da u osnovi ove tzv. funkcionalne međuzavisnosti stenoza koronarnih arterija leži kolateralni krvotok (koji u ovom slučaju nije bio angiografski vidljiv, ali je jasno postojao i izmeren je pomoću CFI) i stanje mikrocirkulacije miokarda.



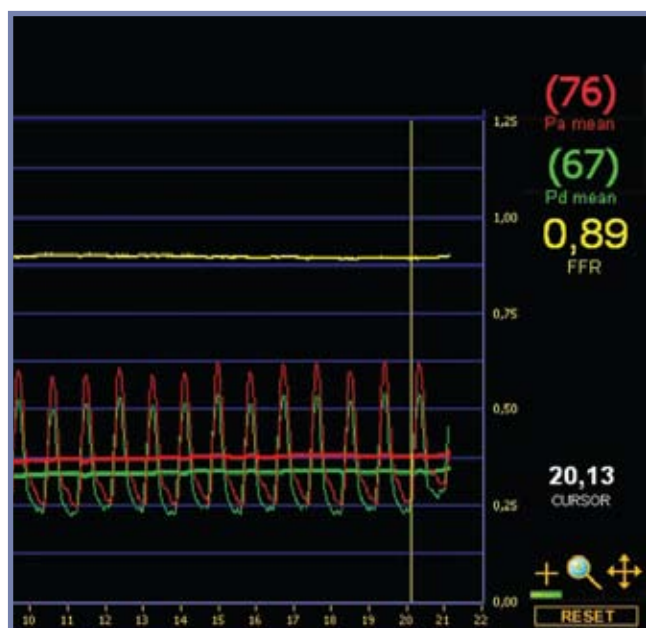
Slika 3. FFR preko lezije u RCA pre dilatacije LAD



Slika 4. LAD arterija posle dilatacije



Slika 5. CFI i okluzivni pritisak u distalnoj LAD tokom implantacije stenta



Slika 6. FFR preko lezije u RCA nakon dilatacije LAD

Abstract

Functional interrelationship between coronary artery stenoses

Dobrić Milan¹, Kostić Jelena¹, Tomašević Mилоje¹, Beleslin Branko^{1,2}, Ostojić Miodrag^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

We present a case that demonstrates the existence of functional interdependence of coronary artery stenoses in different epicardial vessels. Percutaneous coronary intervention in LAD artery resulted in rise in fractional flow reserve of 0.07 measured across angiographically intermediate stenosis in RCA.

Slučaj kompleksne perkutane koronarne intervencije - Szabo tehnika u fokusu

Zlatko Mehmedbegović¹, Osamu Katoh³, Goran Stanković^{1,2}, Branko Beleslin^{1,2}, Dejan Orlić^{1,2}, Vladan Vukčević^{1,2}, Miodrag Živković¹, Vladimir Dedović¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

³Toyohashi heart centar, Toyohashi, Japan

Sažetak

Koronarne bifurkacije predstavljaju jedan od izazova današnje ineterventne kardiologije. Podtip ovih lezija, koje zahvataju samo ostijum bočne grane ili početni deo distalnog dela glavne grane, opisanih pomoću Medina klasifikacije kao lezije 0,0,1 i 0,1,0 su naročito zahtevne za tretman, pošto zahtevaju veliku preciznost prilikom plasiranja stenta, kako bi se obezbedila potpuna pokrivenost lezije a bez prolabiranja stenta iza ivice račvanja. Prezentujemo slučaj u kojem je kod pacijenta urađena rekana-lizacija prednje silazne grane leve koronarne arterije kombinovanim antero-retrogradnim pristupom, kao i Szabo tehnika za lečenje ostijuma prve dijagonalne grane.

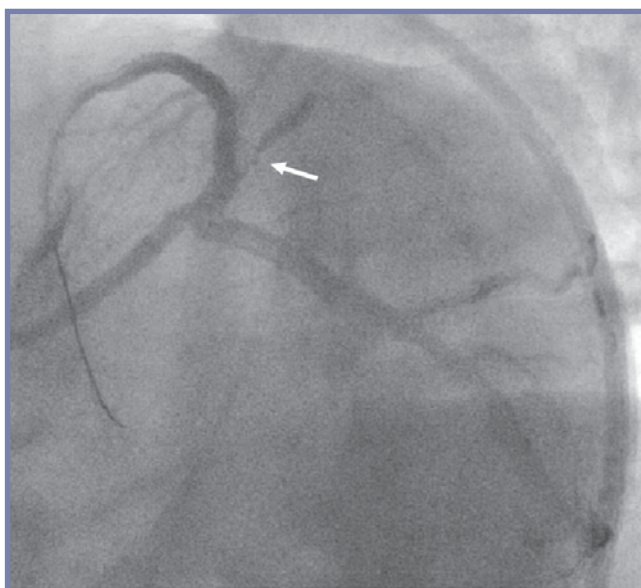
Ključne reči perkutane koronarne intervencije, bifurkacija

Koronarne lezije na mestima račvanja arterija, predstavljaju jedan od najvećih izazova za sa-vremene interventne kardiologe, s obzirom na zahtevne tehnike i veću učestalost ponovnih intervencija na lečenoj arteriji i nakon implantacije sten-tova sa lekom.¹ Ostijalne lezije, po MEDINA klasifikaciji bifurkacione lezije tipa 0,1,0 i 0,0,1, iako ne spadaju u „prave” bifurkacije imaju specifičnu težinu a takođe i veću učestalost neželjenih srčanih događaja.² Kako bi izbegli, proceduralno pretvaranje ovih lezija u „prave” bifurkacije, a samim tim i daleko kompleksniju

intervenciju, većina operatera se odlučuje da preciznim pozicioniranjem stenta ovo izbegnu i na taj način inter-venciju učine što je moguće jednostavnijom a samim tim, i uspešnijom. Često, klasično angiografsko pozicio-niranje stenta je praćeno nizom neočekivanih poteško-ća, u prvom redu povezanih sa anatomskim odnosima i karakteristikama samih arterija, koje u kombinaciji sa tehničkim limitima radioskopskih uređaja, mogu dovesti do „geografskih” netačnosti u preciznom pozicioniranju stenta. Jedna od bifurkacionih tehnika koje mogu mini-mizirati ove greške je i Szabo tehnika.



Slika 1.a Okluzija medijalnog dela leve koronarne arterije



Slika 1. b Subokluzija ostijalog dela dijagonalne grane LAD

Prikaz slučaja

Kod bolesnika starog 34 godine, sa preležanim infarktom miokarda anteriorne lokalizacije lečenim medikamentnom terapijom, urađen je stres ehokardiografski test sa fizičkim opterećenjem koji je pokazao područje ishemičnog miokarda sa hipokinezijom anterolateralnog segmenta, uz očuvanu ukupnu ejectionu frakciju i dimenzije leve komore. Koronarna angiografija je pokazala dvosudovnu bolest, sa okludiranom prednje descedentnom silaznom granom leve koronarne arterije (LAD) u medijalnom segmentu uz prisustvo kolateralnog protoka iz desne koronarne arterije (RCA) i njene posterodescendentne grane za distalnu LAD, kao i ostijalnu subokluziju prve dijagonolane grane (D1) velikog kalibra (Slika 1a i 1b). Indikovana perkutana koronarna procedura (PCI) na distalnoj LAD i sa anterogradnim pristupom je potom bila neuspešna u dva akta. Lezija na D1 grani nije lečena kako bi se za slučaj da i planirani retrogradni pristup bude neuspešan, ostavila opcija za kompletnu hirušku revaskularizaciju miokarda.

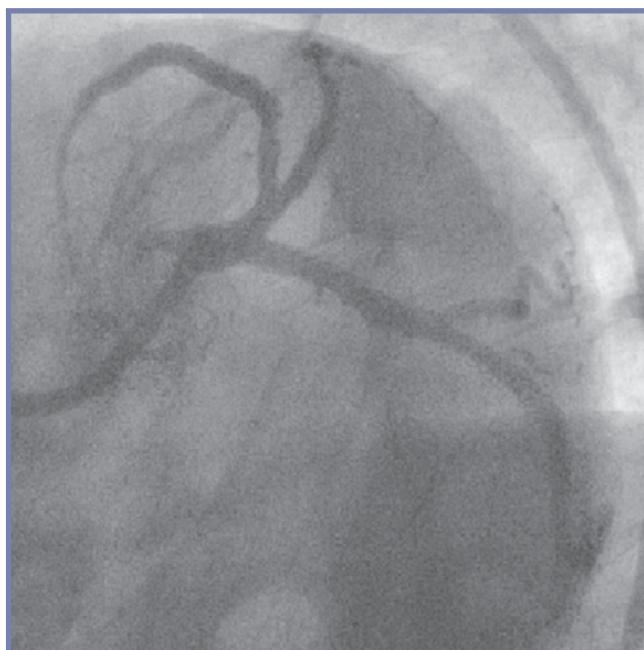
Treća intervencija, rađena u sklopu MINI CTO Summita Belgrade 2010, izvedena je sa bifemoralnim pristupom sa kateterima vodičima EBU 3,5 8F (Medtronic Vascular, USA) i JR 4,0 7F (Cordis, USA). Prvo je pokušano otvaranje hronične okluzije u medijalnoj LAD, retrogradnim pristupom iz RCA posterodescendentne grane, koristeći hidrofilnu Asahi Fielder FC (Abbott Vascular, USA) koronarnu žicu, uz podršku Corsair (Abbott Vascular, USA) specijalnog mikrokatetra. Iako su septalne kolaterale savladane i koronarna žica plasirana u distalnu LAD, retrogradni prolazak koronarnom žicom nije bio moguć preko okluzije, te se prešlo na kombinovan anterogradno-retrogradni pristup, gde je retrogradna koronarna žica ostavljena u distalnoj LAD kao koristan geografski lokator za navođenje anterogradne koronarne žice. Anterogradna koronarna žica vodič Asahi Fielder FC

(Abbott Vascular, USA), je plasirana u distalnu LAD u pravi lumen arterije koristeći retrogradnu koronarnu žicu kao vodič, i nakon predilatacije sa balonom Brio (CID Vascular, Italija) 2,0x15mm a zatim i sa balonom Maverick monorail (Boston Scientific, USA) 2,5x15mm, urađena je implantacija stenta Cypher Select (Cordis, USA) 2,5x18mm u distalnu LAD a zatim i proksimalnije, stenta Cypher Select (Cordis, USA) 2,75x33mm na 18 atm uz preklapanje. Optimalan protok i odsustvo rezidualne stenoze, su predstavljali i optimalan tretman ove lezije (Slika 2).

Potom je koronarna žica vodič Asahi Fielder FC (Abbott Vascular, USA) plasirana preko subokluzivne lezije na ostijumu D1 grane. Predilatacija balonom Maverick monorail (Boston Scientific, USA) 2,5x15mm na ostijumu D1 grane je otkrila veliku dijagonalnu granu sa izolovanom bolešću samog ostijuma i bifurkacionu leziju tipa 0,0,1. Radi preciznog pozicioniranja stenta na ostijumu grane odlučili smo se za Szabo tehniku koja podrazumeva posebnu pripremu stenta. Koristeći stent Cypher Select (Cordis, USA), otkrivajući samo proksimalne ćelije stenta svlačenjem fabričkog protektivnog omotača stenta, naduvan je balon nosač stenta na 4 atm što je dovelo do otvaranja proksimalnih ćelija stenta. Nakon izduvavanja balona, kroz jednu od ćelija samo proksimalno otvorenog reda ćelija, provučena je žica za „usidranje” svojim tvrdim krajem koja je prethodno plasirana u distalnu LAD, dok je kroz unutrašnji lumen nosača stenta, na klasičan provučena koronarna žica vodič i plasirana u D1 granu. Pažljivo su manuelno zatvorene ćelije stenta prethodno otvorene radi provlačenja koronarne žice za „usidranje”, tj. koronarne žice plasirane u LAD. Plasiranje, pozicioniranje i plasiranje na 12 atm stenta Cypher Select (Cordis, USA) 2,5x23mm na ostijumu D1 grane je proteklo bez problema. Završni „kissing” je urađen na mestu bifurkacione lezije sa balonima Maverick monorail (Boston Scientific, USA)



Slika 2. LAD posle uspešne PCI



Slika 3. Račva LAD i dijagonalne grane posle uspešne PCI

3,0x15mm u LAD i Maverick monorail (Boston Scientific, USA) 2,5x15m na ostijumu D1 grane, radi optimizacije rezultata. Završni angiografski snimak je otkrio optimalan rezultat (Slika 3).

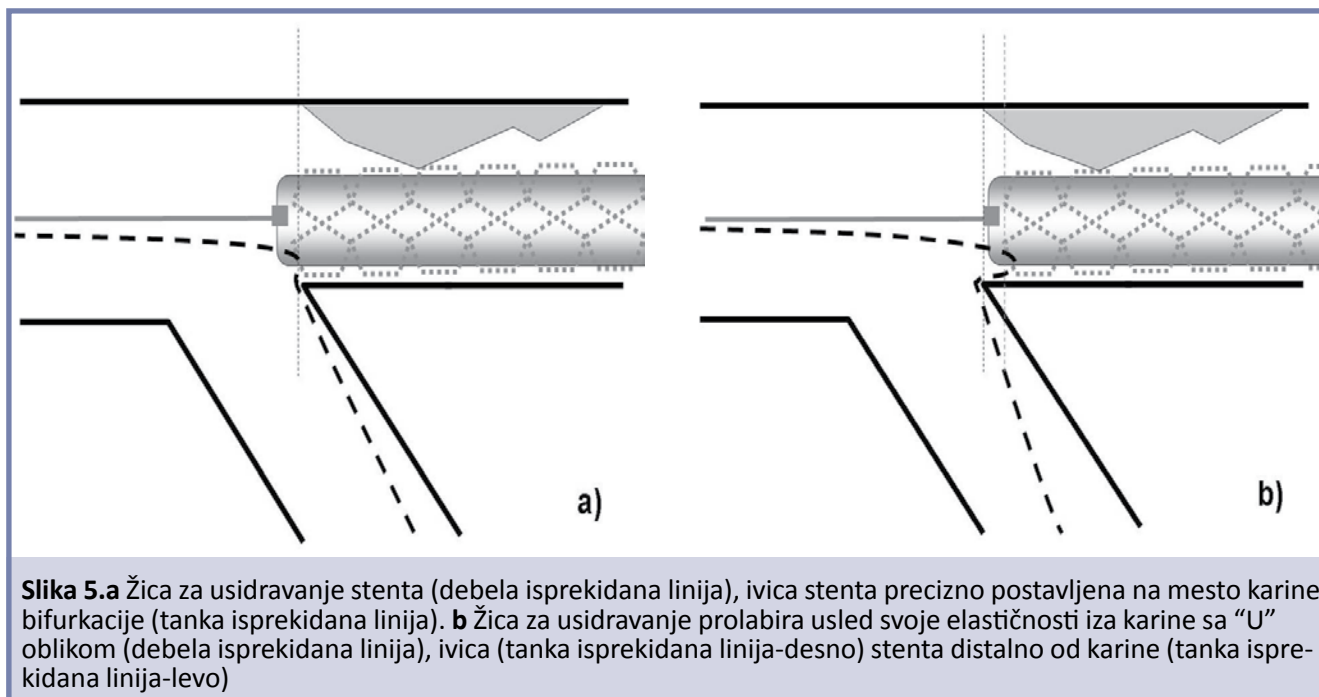
Diskusija

Adekvatno pozicioniranje stenta može biti otežano iz nekoliko razloga kao što su: nepovoljna anatomija koja onemogućava pravu vizuelizaciju mesta za plasiranje stenta, izraženi napred-nazad pokreti intrakoronarnog dela sistema za dilataciju uslovljeni pokretima srčanog ciklusa, neadekvatna priprema kalcifikovanih lezija koja uslovljava skokovite pokrete stenta pri pozicioniranju. Jedna od tehnika koju je predložio Szabo sa saradnicima, opisujući je u slučaju aorto-ostijalne stenozе³, do danas doživela je nekoliko modifikacija i koristi se i kod klasičnih koronarnih bifukacija. Do danas nema dovoljno podataka u literaturi o prednostima ove tehnike nad drugim tehnikama, izuzev jedne randomizovane studije⁴, ali postoji niz serija slučajeva i prikazi koji dokazuju da je ova tehnika sigurna i efikasna, pre svega sa angiografsko-tehničkih aspekata. Iako sama tehnika zahteva određenu krivu učenja, broj prijavljenih komplikacija je sporadičan.⁵⁻⁷ Ipak treba imati na umu nekoliko stvari ukoliko se odlučimo za ovu tehniku. Za ovu tehniku je itekako bitan deo procedure koji se tiče pripreme stenta. Treba obratiti posebnu pažnju na otvaranje ćelija stenta balonom, i zadržati protektivni omotač od plastike na stentu izuzev iznad proksimalnih ćelija kako bi se izbeglo spadanje stenta i smicanje sa balona nosača (Slika 4). Zatim treba obratiti pažnju ukoliko se koronarna žica provlači bez naduvavanja balona, da se tom prilikom ne probuši balon nosač tvrdim delom žice za usidravanje, jer to može dovesti do neotvaranja stenta na mestu lezije kasnijim naduvavanjem. Prilikom izbora materijala, treba takođe obratiti pažnju. Iako je opisano

uspešno plasiranje stenta ovom tehnikom koristeći katetere vodiče od 6F, predlaže se upotreba katetera od 7F radi veće komfornosti, i izbegavanja dodatne frikcije sa rizikom od smicanja stenta, prilikom prolaska stenta sa parcijalno razduvanim proksimalnim ćelijama. Zatim se predlaže izbor žice sa tvrdim telom kako bi se izbeglo preterano „virenje” stenta u distalni deo kao posledica veće elastičnosti i krivljenja žice za usidravanje u obliku „U”. Iako je opisan samo jedan slučaj zarobljavanja žice za usidravanje, ne predlaže se upotreba žica sa omotačem od polimera jer može doći do svlačenja polimera. Da bi se ovo izbeglo, kao i bilo koja druga poteškoca sa zarobljavanjem žice vodiča, neki autori predlažu modifikaciju prema kojoj nakon što se stent parcijalno naduva, pa izduva, žica za usidravanje se izvlači a potom, nakon izvlačenja žice, doduva do željene dimenzije i pritiska. Takođe, savetuje se da žica za usidravanje bude što distalnije plasirana kako bi njen tvrdi, udaljeniji od vrha deo bio bolji otpornik daljem plasiranju stenta i samim tim za razliku fleksibilnijeg dela pri vrhu žice koji bi značajno „virio” čineći „U” krivinu (Slike 5a i 5b). Ono na šta posebno treba obratiti pažnju jeste dobra pripremljenost lezije, jer kasnije manipulacije stentom koji je na neki način labavije pričvršćen nakon oslobađanja proksimalne ćelije kao i samo virenje te ćelije, mogu dovesti do značajne frikcije i spadanja stenta prilikom pokusa vraćanja proksimalnije ili u kateter vodič. Jedan od najčešćih razloga neuspešnosti procedure je bila nemogućnost plasiranja stenta, koja može imati u osnovi ukrštanje žica vodiča i žice za usidravanje, s obzirom da se radi o bifurkacionim lezijama, kod kojih je za plasiranje, neophodna često manipulacija žica. Zato je neophodno voditi računa da se žice uvek nalaze paralelno, ali ukoliko se „criss-cross” žica ipak dogodi, povlačenje celog sistema sa stentom u kateter za 20-ak cm kao i jedne žice do vrha katetera, zatim i ponovno plasiranje iste žice, će najčešće dovesti do kasnijeg lakog plasiranja stenta. O



Slika 4. Plasiranje žice za usidravanje kroz proksimalnu otvorenu ćeliju uz intaktan distalni deo stenta priljubljen na balon nosač.



potrebi završne „kissing” inflacije balona, nema savetodavnog mišljenja, i izvođenje iste se spominje od slučaja do slučaja, te pravo na odlučivanje treba da zadrži sam operater u skladu sa postdilatacionim rezultatom.

Literatura

1. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Bifurcation Lesions. The Nordic Bifurcation Study Randomized study on Simple versus Complex Stenting of Coronary Artery Circulation 2006;114:1955-61.
2. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. Rev Esp Cardiol 2006;59(2):183.
3. Szabo S, Abramowits B, Vaitkuts PT. New technique for aorto-ostial stent placement (Abstr). Am J Cardiol 2005;96:212.
4. Gutierrez-Chico JL, Villanueva-Benito I, Villanueva-Montoto L, et al. Szabo technique versus conventional angiographic placement in bifurcations 010-001 of Medina and in aorto-ostial stenting: angiographic and procedural results. EuroIntervention. 2010;5(7):801-8.
5. Applegate R, Davis J, Leonard J. Treatment of ostial lesions using the Szabo technique. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:823-8.
6. Wong P. Two years experience of a simple technique of precise ostial coronary stenting. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:331-4.
7. Kern M, Ouellette D, Frianeza T. A new technique to anchor stents for exact placement in ostial stenoses: the stent tail wire or Szabo technique. Catheter Cardiovasc Interv 2006;68:901-6.

Abstract

Complex PCI intervention - Szabo technique in focus

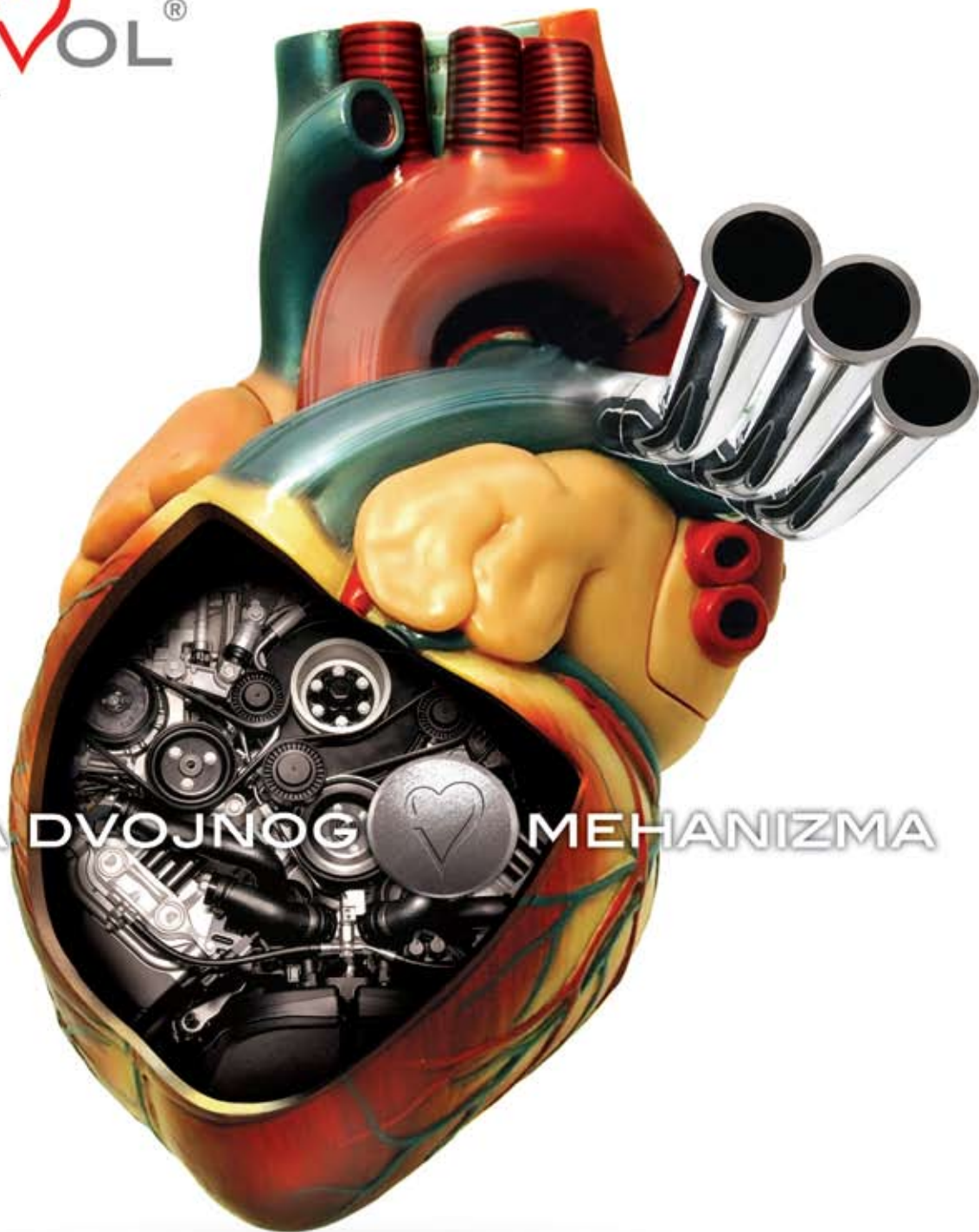
Zlatko Mehmedbegović¹, Osamu Katoh³, Goran Stanković^{1,2}, Branko Beleslin^{1,2}, Dejan Orlić^{1,2}, Vladan Vukčević^{1,2}, Miodrag Živković¹, Vladimir Dedović¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

³Toyohashi heart center, Toyohashi, Japan

Coronary bifurcations remain one of challenges for every day operators. Subset of these lesions, involving stenosis of only side branch ostium, or origin of distal main vessel, described by Medina classification as 0,0,1 and 0,1,0, are particularly tricky since they require great precision placing the stent to achieve complete ostial covering without stent protrusion beyond the carina level. We present a case of a young male patient with successful recanalization of distal LAD using combined retrograde-antegrade approach, and with ostial big side branch stenosis involving first diagonal treated by precise stent placement using the Szabo technique.



SNAGA DVOJNOG MEHANIZMA

BINEVOL[®] je β -blokator treće generacije sa dvostrukim mehanizmom dejstva:

- Visokoselektivna β_1 -blokada
- Azot-oksidi (NO) posredovana vazodilatacija

INDIKACIJE :

- Arterijska hipertenzija
- Hronična srčana insuficijencija

Referenca: Sažetak karakteristika leka, oktobar 2009

Samo za stručnu javnost

Lek se može izdavati samo uz lekarski recept

Broj i datum izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet:

Binevol[®] 30 x 5 mg, tableta:

5889/2009/12

05.10.2009.

JKL 1107633

PAPNEB-RS-10-11-373

We heal the heart of
SERBIA



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

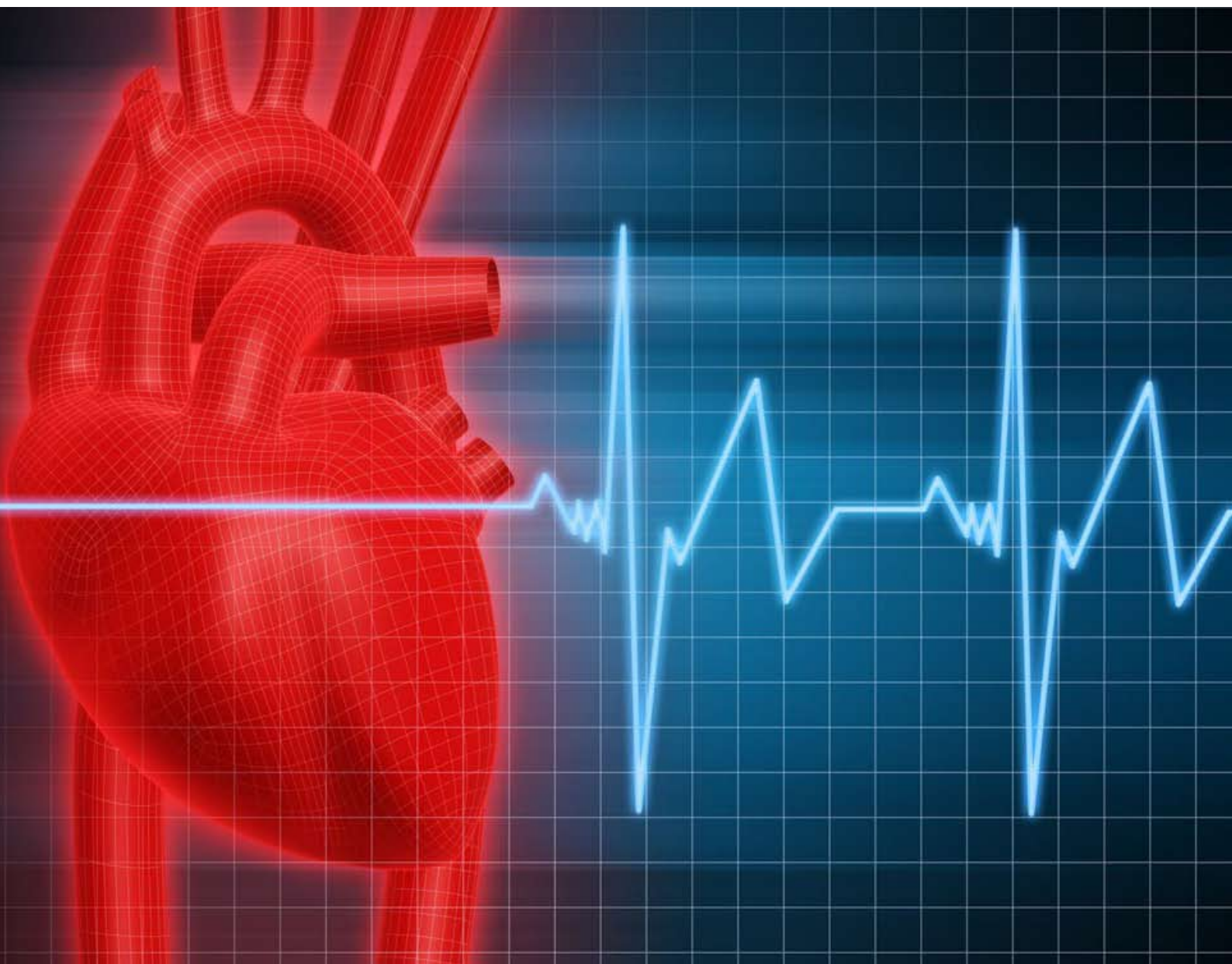
www.uksrb.org



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 30 Broj 1 2011 godina



CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije
Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia
Editor in-chief Miodrag Ostojic, God. 2,
Volumen 30, Broj 1 (april 2011)
Beograd, Koste Todorovic 8: Udruženje kardiologa Srbije
2011-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi
COBISS.SR-ID 174253580

 enalapril

 enalapril **HCT**

Atacor[®]
atorvastatin

 Antiagrex[®]
klopidogrel

ALOPRES[®]
amlodipin

 Vivace[®]
ramipril

 **KARVILEKS[®]**
KARVEDILOL

Nifelat[®]

 Limeral[®]
glimepirid

Korak za srce

Actavis d.o.o.
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd
tel. 011/ 20-99-300; fax 011/ 20-99-301
www.actavis.rs

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

Cordis®
a Johnson & Johnson company

Ground breaking, Life changing®

 **one**
answer in stenting

cipher select



bringing evidence to life™