



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org

Časopis Udruženja kardiologa Srbije

SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



Dijastolna srčana insuficijencija – kliničke manifestacije

Ehokardiografska procena dijastolne funkcije leve komore

Periproceduralna antikoagulantna terapija bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom bez perzistentne ST-segment elevacije

Trojna antitrombotska terapija u svetlu najnovijih preporuka evropskog udruženja kardiologa

Klinička prezentacija akutnog perimiokarditisa

Imaging tehnike ehokardiografija i magnetna rezonanca srca u dijagnostici akutnog miokarditisa

Antimikrobna terapija infektivnog endokarditisa

Strategija lečenja plućne tromboembolije

Procena bolesnika sa plućnom embolijom

Volumen 35
Suplement
2016. godina



Suplement posvećen Kardiološkoj sekciji: simpozijum
DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA AKUTNIH KARDIOVASKULARNIH
BOLESTI, u organizaciji KCS Niš, 12-14. maj 2016., Kopanik



BASICS



BelgrAde Summit of Interventional CardiologistS

Poštovane kolegice i kolege,
Ove godine, u organizaciji Radne grupe za kateterizaciju srca i perkutane koronarne intervencije UKS, BASICS+ se održava po deseti, jubilarni put, od 17-19.04.2016. godine u Hotelu M, Best Western (Beograd, Bulevar Oslobođenja 56a).



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 35 Supplement* 2016. godina

GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Tatjana S. Potpara

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Ana Đorđević-Dikić

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vera Jokić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinić

UREDNICI SEKCIJA / SECTION EDITORS

CLINICAL CARDIOLOGY – Predrag Mitrović,
Goran Lončar
INTERVENTIONAL CARDIOLOGY – D. Orlić
CARDIAC ARRHYTHMIAS &
ELECTROPHYSIOLOGY – T. Potpara, N. Mujović
EMERGENCY CARDIOLOGY – M. Ašanin,
I. Mrdović
CARDIOVASCULAR IMAGING – A. Dikić,
D. Trifunović, Dragana Šobić-Šaranović
CARDIOVASCULAR SURGERY – S. Putnik
CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY –
M. Prostran
CARDIODIABETOLOGY – Katarina Lalić
BASIC SCIENCE – to be announced
NURSING & ALLIED PROFESSIONS –
Zlatiborka Mijatović, Dragana Bačić
MISCELLANEOUS – M. Zdravković

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrb.org

Uredništvo ostaje otvoreno za sve
promene i dopune uređivačkih odbora.

UREĐIVAČKI ODBOR** EDITORIAL BOARD**

Miodraga Ostojića
Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinač
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koraćević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić

Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević
Bratislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Oprić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Milan Pavlović
Jovan Perunić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević
Radovanović
Dragan Sagić
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojić
Jovica Šaponjski
Miroslav Šaponjski
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapid
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athanasopoulos (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. Halti Cabral (Brazil)
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)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2014-2015 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2014-2015

PRESEDNIK / PRESIDENT

Branko Beleslin

BUDUĆI PRESEDNIK / PRESIDENT ELECT

Ana Đorđević-Dikić

PRETHODNI PRESEDNIK / PAST PRESIDENT

Zoran Perišić

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Siniša Stojković (Beograd)
Anastazija Milosavljević-Stojić (Vojvodina)
Tomislav Kostić (Centralna Srbija)
Miloje Tomašević (Radne grupe i podružnice)
Tatjana Potpara (Časopis „Srce i krvni sudovi”)

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Milan Dobrić

* Supplement posvećen Kardiološkoj sekciji: simpozijum DIJAGNOSTIKA I
TERAPIJA AKUTNIH KARDIOVASKULARNIH BOLESTI, u organizaciji KCS Niš,
12-14. maj 2016., Kopanik

** 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 elektronskim putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. PrispELE 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 raličitih 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 prelaze 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 budu struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani 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 apstrakta 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. Fotografije moraju da budu u tif, eps ili ai formatu, 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 pošalju recenzentima i vrate 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

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com, branko.beleslin@gmail.com 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.

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, Godina 6,

Volumen 35, Broj 2

Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije

2015-Beograd: Newassist doo

Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi

COBISS.SR-ID 174253580



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 35 Suplement 2016. godina

Sadržaj

Dijastolna srčana insuficijencija – kliničke manifestacije	5
Ehokardiografska procena dijastolne funkcije leve komore	8
Periproceduralna antikoagulantna terapija bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom bez perzistentne ST-segment elevacije	12
Trojna antitrombotska terapija u svetlu najnovijih preporuka evropskog udruženja kardiologa	16
Klinička prezentacija akutnog perimiokarditisa	20
Imaging tehnike ehokardiografija i magnetna rezonanca srca u dijagnostici akutnog miokarditisa	24
Antimikrobna terapija infektivnog endokarditisa	27
Strategija lečenja plućne tromboembolije	37
Procena bolesnika sa plućnom embolijom	40

Dijastolna srčana insuficijencija – kliničke manifestacije

Danijela Đorđević Radojković, Svetlana Apostolović, Ružica Janković Tomašević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević, Nebojša Krstić

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak

Srčana insuficijencija (SI) je kompleksan klinički sindrom simptoma (dispneja, otoci, zamaranje) i znakova (pukoti, povišen jugularni venski pritisak, pomeranje iktusa) nastalih zbog abnormalnosti srčane strukture i/ili funkcije, čime je smanjena sposobnost leve komore (LK) da se napuni krvlju (dijastolna SI) ili isprazni (sistolna SI). Kliničke manifestacije dijastolne SI (DSI) mogu biti akutne i hronične. Tipična manifestacija akutne DSI je edem pluća na terenu hipertenzivne bolesti srca. Do akutne DSI najčešće dovode: nekontrolisana hipertenzija, nekomplijansa lekova i hrane, volumensko opterećenje, atrijske aritmije, ishemija, infekcije. Hroničnu DSI je teže dijagnostikovati. Neophodno je dokazati da je uzrok simptoma srčani, u čemu nam pomaže prethodna medicinska istorija. Pacijenti sa DSI su stariji, češće žene, gojazni, sa hipertenzijom, dijabetesom, koronarnom bolešću, atrijskom fibrilacijom. Za dijagnozu su potrebni:

- simptomi i znaci SI
- ehokardiografski nalaz:
 - normalna ili blago smanjena EF i nedilatirana LK
 - strukturne promene na srcu (hipertrofija LK, povećana leva pretkomora i dijastolna disfunkcija).

Srčana insuficijencija (SI) je kompleksan klinički sindrom simptoma i znakova nastalih zbog abnormalnosti srčane strukture i/ili funkcije, čime je smanjena sposobnost leve komore (LK) da se napuni krvlju (dijastolna SI) ili isprazni (sistolna SI). Simptomi su dispnea na napor, paroksizmalna noćna dispnea, ortopnea, zamaranje i otoci. Iako tipični, nisu specifični. Znaci (pukoti, povišen jugularni venski pritisak, hepatjugularni refluks, pomeranje iktusa, treći ton) su posledica retencije vode i soli, pa nisu prisutni ako pacijent već pije diuretike, tako da je nekada teško postaviti dijagnozu. Neophodno je dokazati da je uzrok simptoma srčani. Mala je verovatnoća SI ako ne postoji medicinska istorija, odnosno prethodno stanje koje je moglo potencijalno da uzrokuje srčano oštećenje.^{1,2}

Postoje minimalne razlike u kliničkoj slici između SI sa smanjenom EF (sistolna SI) i SI sa normalnom EF (dijastolna SI). Ni jedna klinička karakteristika ne može sa sigurnošću da ih razdvoji. Za to je neophodan ehokardiografski pregled. Međutim, pacijenti sa dijastolnom SI (DSI) imaju narušenu i sistolnu funkciju leve komore (LK) iako je očuvana EF, što se vidi strain-rate-om u vidu slabijih longitudinalnih pokreta. Iz tog razloga se ovaj oblik SI u novijoj literaturi najčešće označava kao SI sa

očuvanom EF, a ne kao DSI.^(3,4) U ovom tekstu koristimo termin DSI zbog jednostavnosti i odmačenosti.

Kliničke manifestacije DSI mogu biti akutne i hronične. Ključni simptomi su nedostatak daha, zamaranje i otoci. Nedostatak daha se može javiti na napor, kao paroksizmalna noćna dispnea ili ortopnea. Tipična manifestacija akutne DSI je edem pluća na terenu hipertenzivne bolesti srca. Do akutne DSI najčešće dovode: nekontrolisana hipertenzija, nekomplijansa lekova i hrane, volumensko opterećenje, atrijske aritmije (najčešće atrijska fibrilacija) i ishemija.⁵

Hroničnu DSI je mnogo teže prepoznati, jer su hronično zamaranje i nedostatak daha prisutni u mnogim bolestima i stanjima: gotovo sve plućne bolesti, anemija, maligne bolesti, gojaznost, bolesti štitne žlezde. Pomenuti simptomi se javljaju i zbog nedostatka kondicije i kao posledica starosti, a dispnea može biti i simptom miokardne ishemije. Otoci su još nespecifičniji. Mogu biti posledica različitih bolesti bubrega, jetre i gastrointestinalnog sistema, lokomotornog aparata, žlezda sa unutrašnjim lučenjem, kao i reumatskih - autoimunih bolesti, venske insuficijencije ili uzimanja pojedinih lekova. Zato je potrebna medicinska istorija koja bi ukazala da je uzrok simptoma srčani, i ehokardiografski

pregled. U medicinskoj istoriji, uzroci DSI su: dugotrajna hipertenzija i druga stanja koja dovode do hipertrofije LK, koronarna bolest, dijabetesna bolest srca, hipertrofična kardiomiopatija, restriktivna kardiomiopatija (idiopatska ili uzrokovana infiltrativnim bolestima), radijacija.² Treba imati u vidu da je većina pacijenata sa DSI starija od 65 godina, često i od 80 godina, jer se dijasolna funkcija narušava starenjem. Žene čine 60-70% pacijenata sa DSI. Skoro polovina pacijenata sa DSI je gojazna. Hipertenzija je prisutna kod 60-80% pacijenata sa DSI, dijabetes u 30-50%, a atrijalna fibrilacija u 20-40%.² Kad sumnjamo na DSI, neophodno je isključiti hronične plućne bolesti i anemiju. Rutinskom spirometrijom kod pacijenata sa SI, otkriveno je da njih 30% ima neprepoznatu hroničnu opstruktivnu bolest pluća.⁶ Takođe treba isključiti nemiokardne uzroke DSI, kao što su volumensko opterećenje u bubrežnoj insuficijenciji, valvularne bolesti (mitralna i aortna insuficijencija) i konstriktivni perikarditis.

Pogoršanje hronične DSI doprinose: infekcije, pogoršanje plućnih bolesti, anemija, bubrežna slabost, nepridržavanje terapije i dijeta, lekovi (nesteroidni antiinflamatorni lekovi), aritmije (najviše atrijalna fibrilacija), hipertenzija, bolesti štitne žlezde, alkohol. Pacijenti sa DSI teško tolerišu atrijalnu fibrilaciju, tahikardiju, porast sistemskog krvnog pritiska i ishemiju, jer sva ova stanja dovode do povećanja dijasolnog pritiska u LK i levoj pretkomori, što vodi u akutnu dekompenzaciju.⁵

Pored anamneze, pregleda, EKG-a i ehokardiografskog pregleda (klasa preporuka I), pacijentima kod kojih sumnjamo na DSI, treba uraditi radiografiju srca i pluća (klasa preporuka IIa), koja je značajna za diferencijalnu dijagnozu, i laboratorijske analize. Od laboratorije, neophodno je uraditi krvnu sliku i biohemijske analize: glikemija, kreatinin, elektroliti, hepatogram, hormoni štitne žlezde, (klasa preporuka I), CRP i BNP (klasa preporuka IIa).¹ Normalan BNP (<100 pg/ml) isključuje SI, a povišen BNP (>200 pg/ml) nas obavezuje na ispitivanje, ali nije specifičan za dijagnozu. Specifičnost je samo 73%.^{3,4}

Za dijagnozu DSI možemo koristiti Framingamske kriterijume. Veliki su:

- Paroksizmalna noćna dispnea ili ortopnea
 - Jugularna venska distenzija
 - Pukoti ili edem pluća
 - Kardiomegalija
 - Hepatojugularni refluks
 - Odgovor na diuretičke (gubitak TT>4,5 kg za 5 dana)
- Mali kriterijumi su:
- Otoci
 - Noćni kašalj
 - Dispnea na napor
 - Pleuralni izliv
 - Smanjen VC (<2/3 normalnog)
 - Hepatomegalija
 - Tahikardija >120/min

Za dijagnozu su potrebna 2 velika ili 1 veliki i 2 mala kriterijuma.²

Na osnovu kliničke slike i upotrebom ovih kriterijuma može se postaviti dijagnoza SI, ali precizirati da se radi o DSI moguće je samo ako se uradi i ehokardiografski pregled, koji je neophodan kako bi se DSI bilo isključila ili potvrdila. Ako pacijent dolazi u bolnicu kao hitan, sa sumnjom na SI i naglim početkom simptoma, preporučuje se rani eho srca. Hitan eho pregled je potreban kod teško hemodinamski kompromitovanih pacijenata i onih u šoku. Kod pacijenata koji nisu hitni, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili ambulantni, sa postepenim početkom tegoba koje ukazuju na SI, potrebno je uraditi EKG i BNP. Ako su patološki, identifikuju pacijente koji će biti upućeni na eho srca.¹ Ehokardiografski nalaz dijasolne disfunkcije nikako ne znači dijagnozu DSI. Za dijagnozu DSI je potrebno prisustvo simptoma i znakova SI, uz sledeće ehokardiografske kriterijume:

- normalna ili blago smanjena EF (>50%) i nedilatirana LK
- strukturne promene na srcu:
 - hipertrofija LK
 - povećana LP i
 - dijasolna disfunkcija.(7,8)

Literatura

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787-1847.
2. Redfield MM. Heart failure with normal ejection fraction. In: Braunwald's Heart Disease. Editors: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. 2008:641-664.
3. Walter J, Paulus, Carsten Tschöpe, John E. Sanderson, et al; How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539-2550.
4. Grewal J, McKelvie RS, Persson H, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 2008; 102:733-737.
5. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 2011;124:2491-2501.
6. Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, et al. Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. Aging Clin Exp Res 2011;23(5-6):337-342.
7. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:107-133.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239.

Abstract

Diastolic heart failure - clinical manifestations

Danijela Đorđević Radojković, Svetlana Apostolović, Ružica Janković Tomašević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Goran Koraćević, Snežana Čirić Zdravković, Dragana Stanojević, Nebojša Krstić

Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis

Heart failure (HF) is complex clinically syndrome of symptoms (breathlessness, ankle swelling, and fatigue) and signs (elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles, and displaced apex beat) resulting from an abnormality of cardiac structure or function, leading to inability of left ventricle (LV) to be filled with blood (diastolic HF) or to deliver it (systolic HF). Clinical manifestations of diastolic HF (DHF) can be acute and chronic. Typical acute DHF is pulmonary edema due to hypertensive heart disease. Acute DHF is most often caused by uncontrolled hypertension, drugs and food noncompliance, volume overload, atrial arrhythmias, ischemia, infections. The diagnosis of chronic DHF can be difficult. Demonstration of an underlying cardiac cause of symptoms is therefore central to the diagnosis. Medical history is necessary. Patients with DHF are older, more often female, obese, with hypertension, diabetes, coronary artery disease, atrial fibrillation. In addition to symptoms, signs and medical history, echocardiography examination (LV EF >50%, non-dilated LV, structural changes of the heart: LV hypertrophy, enlarged left atrium and diastolic dysfunction of LV) is necessary for diagnosis of DHF.

Ehokardiografska procena dijastolne funkcije leve komore

Ružica Janković-Tomašević, Svetlana Apostolović, Danijela Djordjević-Radojković, Svetlana Petrović-Nagorni, Vesna Atanasković, Dragana Stanojević, Miodrag Damjanović, Vesna Mitić.

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak

U kliničkoj praksi, značaj procene dijastole funkcije (DF) leve komore (LK) je u pokušaju neinvazivne procene pritiska punjenja LK, umesto njihovog invazivnog određivanja. To je bitno kako za diferencijalnu dijagnozu pojedinih kardioloških bolesti, tako i za njihovu prognozu. Ehokardiografska analiza DF LK je sastavni deo rutinskog pregleda bolesnika koji dolaze sa simptomima dispneje ili srčane insuficijencije. Godine 2016. objavljeno je ažuriranje preporuka za procenu dijastolne funkcije, koje je imalo za cilj da pojednostavi njihovu upotrebu i posledično poveća upotrebu vodiča u svakodnevnoj praksi. Preporučljivo je da u zaključku ehokardiografskog izveštaja stoji opis pritiska punjenja LK, pri čemu je moguća jedna od tri opcije: normalan, povišen ili se ne može odrediti. Dodatno, trebalo bi uključiti u nalaz i stepen dijastolne disfunkcije LK, jer bi to moglo pridoneti poboljšanju prognoze bolesnika. U graničnim slučajevima, može se razmatrati izvođenje dijastolnog stres testiranja.

Ključne reči

ehokardiografija, dijastolna funkcija leve komore, dijastolna disfunkcija

Dijastolna disfunkcija (DD) može biti značajan faktor u miokardnim poremećajima uključujući hipertenziju, koronarnu bolest, perikardne bolesti i razne forme miokardiopatija. U kliničkoj praksi, značaj procene dijastole funkcije (DF) leve komore (LK) je u pokušaju neinvazivne procene pritiska punjenja LK, umesto njihovog invazivnog određivanja. Osim toga, procena DF LK i pritiska punjenja LK ima glavni klinički značaj u razlikovanju sindroma srčane slabosti sa očuvanom ejectionom frakcijom (EF) (HFpEF) od drugih bolesti, kao što su, plućne bolesti koje dovode do dispneje, u proceni prognoze i identifikaciji kardijalnih bolesti koje su u osnovi HFpEF i njihov najbolji tretman¹.

Normalna dijastolna funkcija LK se manifestuje adekvatnim komorskim punjenjem u miru i u naporu bez abnormalnog porasta komorskih dijastolnih pritiska. Abnormalna DF se manifestuje porastom komorskog dijastolnog pritiska zbog povećanog dijastolnog volumena, usporene relaksacije ili povećane krutosti („stiffness“) komore.

Ehokardiografska analiza DF LK je sastavni deo rutinskog pregleda bolesnika koji dolaze sa simptomima dispneje ili srčane insuficijencije (SI). Dostupna su brojna pojedinačna merenja dijastolne funkcije, a bitno ih ograničavaju druge varijable, kao što su volumensko opterećenje, srčana frekvencija i starosna dob bolesnika. Zato je neophodno kombinovanje dobijenih parametara u

ispravnom gradiranju težine DD. Moderna procena DF LK, trebalo bi da bude bazirana na proceni stepena pritiska punjenja LK („left ventricle filling pressure“-LVFP), koji je stvarna odrednica simptoma/znakova i prognoze kod srčane slabosti.

Američko i evropsko udruženje za ehokardiografiju su 2009. g. izdali preporuke za ehokardiografiku procenu DF LK, koje su bile obimne, uključujući dvodimenzionalne (2D) i dopler parametre za gradaciju DD i za procenu pritiska punjenja LK². Ipak, uključivanje mnogih parametara u vodiče je zakomplikovalo procenu DF LK, jer su se vodiči mogli interpretirati tako da svi propisani parametri u dokumentu moraju biti u odgovarajućim rangovima pre nego ih svrstaju u specifičan stadijum. Ažuriranje ovih preporuka³ imalo je za cilj da pojednostavi njihovu upotrebu i posledično poveća upotrebu vodiča u svakodnevnoj praksi. Naime, ekspertska radna grupa podvlači da prisustvo jednog merenja koje je unutar normalnog ranga za starosnu grupu ne znači obavezno normalnu DF. Imajući u vidu da nekoliko hemodinamskih faktora utiču na svaki signal, neka merenja mogu pasti unutar normalnog ranga uprkos prisustvu DD i nijedna od mera ne sme da se uzme izolovano. Stoga, kod procene individualnog pacijenta trebalo bi da postoji doslednost 2 ili više mera. Takođe, podvlači se da ehokardiografske indekse uvek treba interpretirati u širem kontekstu koji uključuje klinički status i druge 2D i dopler parametre. Informacije dobijene najpre 2D i kolor doplerom mogu biti od značajne koristi u proceni DD i

donošenja konačnog zaključka. Procena strukturnih promena LA i LK kod mnogih pacijenata mogu pomoći u razlikovanju normalne i abnormalne DD. Npr., uvećanje leve pretkomore (LP) u odsustvu hronične atrijalne aritmije je često marker dugotrajnog ili hroničnog povećanja pritiska u levoj pretkomori (LPP), a patološka hipertrofija LK je obično udružena sa povećanim „stiffness“-om LK i DD.

Razlika između normalne i abnormalne DF je komplikovana preklapanjem između vrednosti dopler varijabli kod zdravih osoba i onih sa DD. Dalje, normalno starenje je udruženo sa brojnim promenama srca i vaskularnog sistema, pogotovu sa usporavanjem relaksacije LK što može voditi u DD⁴. Stoga, model punjenja LK kod starijih liči na one zapažene kod mlađih pacijenata (40–60 god) sa blagom DD, tako da godine treba uzeti u razmatranje kod procenjivanja varijabli DF. Valsalva manevar tokom praćenja mitralnog protoka može biti pomoćna metoda da se razlikuje normalno punjenje LK od pseudonormalnog punjenja (i da li je restriktivno punjenje LK reverzibilno ili ne) jer smanjenje odnosa E/A >50% je visoko specifično za povećane pritiske punjenja LK i podržava prisustvo DD.

U većini kliničkih slučajeva, pritisci punjenja LK i stepen DD mogu se odrediti pouzdano pomoću nekoliko jednostavnih eho parametara sa visokom izvodljivošću.

Dodatno, pojavljuju se tehničke mogućnosti koje obezbeđuju nove indekse koji se pokazuju obećavajućim za ispitivanje DF. Na primer, speckle tracking-om se mogu odrediti longitudinalno istezanje („strain“) LK i torzija LK, kao i volumen LP trodimenzionalnom ehokardiografijom, što može biti potencijalno korisno da doda nove informacije, ali to nije primenjivo u svakodnevnoj kliničkoj praksi⁵.

Radna ekspertska grupa je dala algoritam koji je prihvatljiv u većini pacijenata sa kardijalnim bolestima, mada nije 100% tačan³. Za najuspešniju primenu preporuka, ipak je neophodno da ehokardiografista solidno razume fiziološko objašnjenje svake varijable, situacije koje čine neku varijablu manje pouzdanom i tehničke aspekte dopler i 2D signala.

Ukratko, sledeće 4 varijable bi trebalo proceniti kod određivanja da li je DF LK normalna ili abnormalna. Da bi se smanjio broj lažno pozitivnih dijagnoza DD, insistira se na prisustvu nekoliko abnormalnih nalaza kao

i graničnih vrednosti. Četiri preporučene varijable i njihove granične vrednosti su:

1. **brzina mitralnog anulusa- e'** (septalnog e' < 7 cm/sec, lateralnog e' < 10 cm/sec),
2. **srednji E/ e' odnos** > 14,
3. **indeks volumena LP (IVLP)** > 34 mL/m² i
4. **maksimalna brzina mlaza trikuspidne regurgitacije (TR)** > 2.8 m/sec.

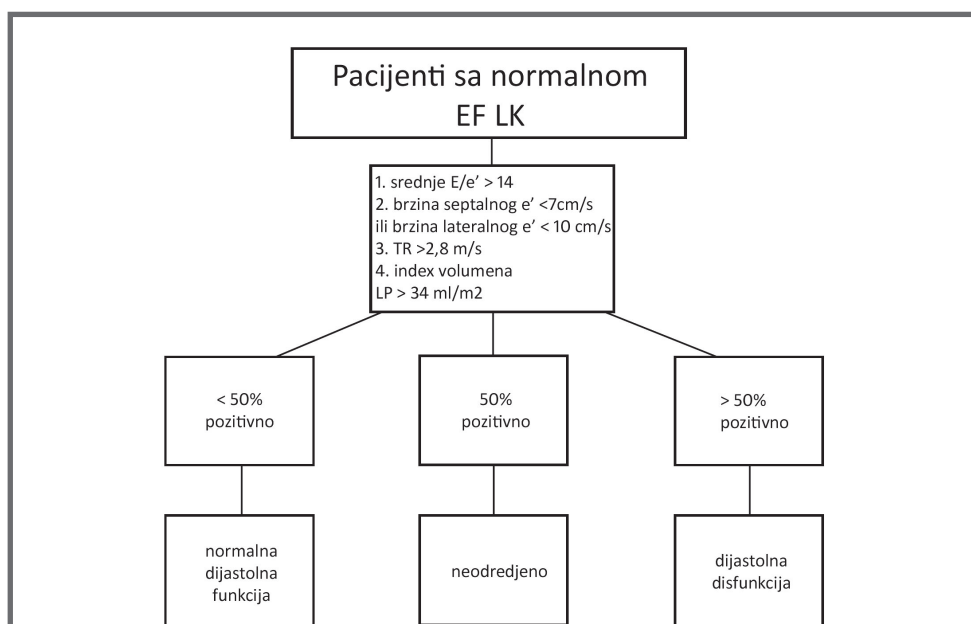
Na bazi mišljenja ekspertske radne grupe, prosečan E/ e' odnos je preporučen za pojednostavljenje. Mada E/ e' odnos može biti dobijen sa septalnog ili lateralnog anulusa, postoje različite vrednosti zbog normalno veće brzine lateralnog anulusa. Preporučljivo je koristiti srednji E/ e' ratio > 14, a ako se koristi samo lateralna ili septalna e' brzina, onda se vrednosti odnosa lateralnog E/ e' > 13 ili za septalni E/ e' > 15 smatraju abnormalnim. Odnos E/e' ≤ 8 je obično dovoljno senzitivno da isključi DD i udružen je sa normalnim pritiskom punjenja LK, a kad je vrednost između 8 i 15, potrebno je koristiti druge eho parametre (Tabela 1).

Dijastolna funkcija LK je normalna ako više od polovine dostupnih parametara ne dostižu granične vrednosti za identifikaciju abnormalne funkcije. Dijastolna disfunkcija LK je prisutna kad više od polovine dostupnih

Tabela 1. Relaksacija leve komore, pritisci punjenja i 2D i dopler nalazi prema dijastolnoj funkciji leve komore

	Normalni nalaz	Stepen I	Stepen II	Stepen III
Relaksacija LK	Normalna	Oštećena	oštećena	Oštećena
Pritisak u LP	Normalan	Sniženi ili normalan	povišen	Povišen
Odnos mitralnog E/A	≥ 0,8	≤ 0,8	> 0,8 do < 2	> 2
Srednji E/e' odnos	< 10	< 10	10- 14	> 14
Maks. brzina TR (m/s)	< 2,8	< 2,8	> 2,8	> 2,8
Indeks volumena LP	Normalan	normalan ili povišen	povišen	Povišen

LK-leva komora; TR-trikuspidna regurgitacija; LP-leva pretkomora; 2D-dvodimenzionalna



Grafikon 1. Algoritam za dijagnozu dijastolne disfunkcije leve komore kod osoba sa očuvanom EF leve komore.

EF-ejekciona frakcija; LK-leva komora; TR-trikuspidna regurgitacija; LP-leva pretkomora;

parametara dostiže granične vrednosti. Pregled se karakteriše kao neodređen ako polovina parametra ne dostiže granične vrednosti (Grafikon 1).

Eksperti predlažu da se kod starijih osoba koriste granične vrednosti prema starosti kad god je to moguće. Takođe je preporučen indeks volumena LP, a ne anteroposteriorni (AP) dijametar LP iz M-moda, jer uvećanje LP može postojati samo u medijalno-lateralnom i superiornoinferiornom pravcu, dajući povećanje volumena LP dok je njen AP dijametar i dalje u normalnom rangu. Dodatne metode za procenu su brzine protoka kroz plućne vene i njihov odnos. Ažuriranje preporuka iz 2009. g. manje ističe rutinsku primenu brzine propagacije utoka krvi u LK („flow propagation velocity“-Vp) i vremenskih intervala (T E- e'), iako mogu biti korisni u nekim slučajevima³.

Mitralni utok

Merenje brzina mitralnog utoka je naročito primenjivo u odsustvu atrijske fibrilacije (AF), značajne bolesti mitralne valvule (MV) (makar umerene kalcifikacije mitralnog anulusa, mitralne stenoze bilo kog stepena ili mitralne regurgitacije veće od umerene, reparacije ili zamene MV), mehaničke potpore LK, bloka leve grane i ritma pejsmejlera. Mitralni utok se procenjuje pulsni doplerom iz apikalnog 4C preseka. Volumenski uzorak od 1-3 mm se plasira između vrhova mitralnih listića tokom dijastole⁴. Talasi mitralnog utoka odličnog kvaliteta se mogu registrovati kod skoro svih pacijenata.

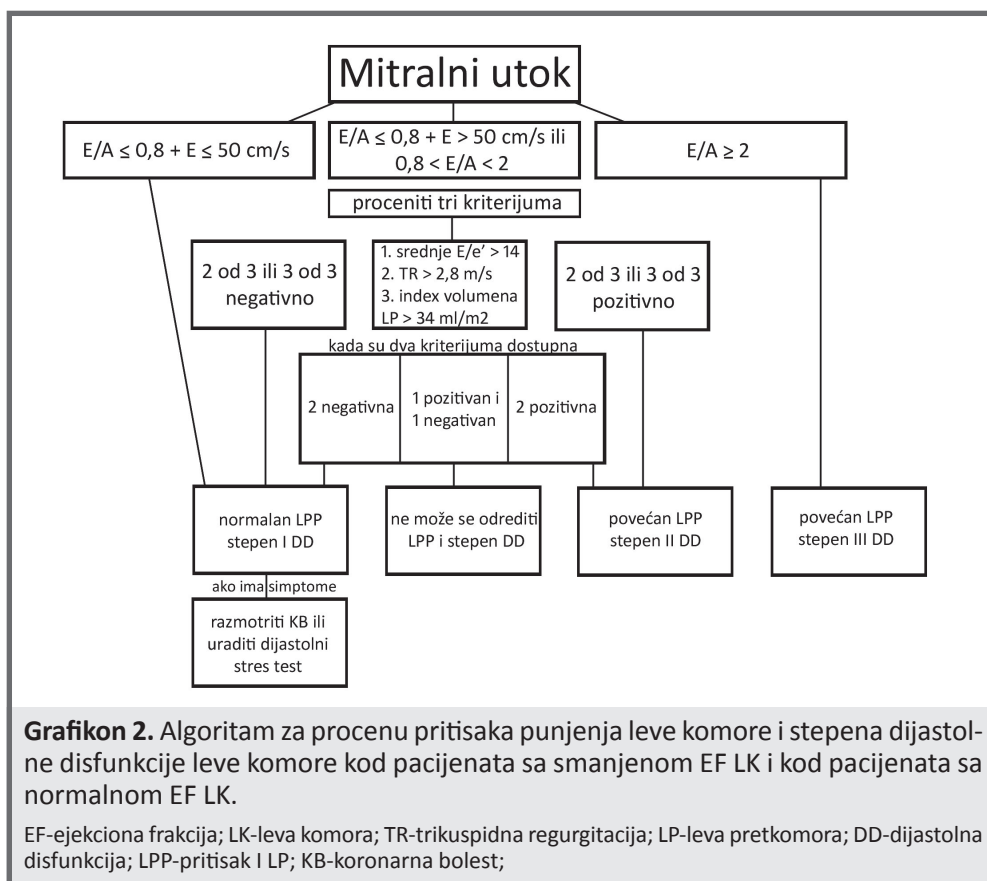
Primarna merenja mitralnog utoka uključuju brzine ranog punjenja (E-talas) nastale zbog ventrikularne relaksacije i kasnog dijastolnog punjenja (A-talas) posle

atrijalne kontrakcije, odnos E/A, deceleraciono vreme (DT) brzine ranog punjenja i vreme izovolumetrijske relaksacije LK (IVRT). Sekundarna merenja uključuju trajanje mitralnog A-talas (dobijenog u nivou mitralnog anulusa) i integrale brzine i vremena. Odnos E/A ne mora precizno da reflektuje DF, delimično zato jer je zavisen od volumenskog opterećenja i ima varijabilne performanse.

Tkivni dopler ranih i kasnih dijastolnih brzina mitralnog anulusa

Tkivni dopler (TDI) je tehnika koja omogućava analizu globalnih sistolnih i dijastolnih brzina miokardnog zida. e' je maksimalna brzina ranog dijastolnog miokardnog istezanja, zabeleženog na mitralnom anulusu. Dobija se iz apikalnog preseka 4C. Volumenski uzorak se pozicionira 1 cm unutar septalne ili lateralne insercije mitralnih listića i prilagodi po potrebi (obično 5–10 mm) da pokrije uzdužne eskurije mitralnog anulusa i u sistoli i dijastoli. Između ultrazvučnog snopa i ravni mitralnih pokreta trebalo bi da je prisutna minimalna angulacija (<20 stepeni). Tkivni dopler se može obezbediti kod skoro svih pacijenata, bez obzira na kvalitet 2D slike. Kad se kombinuje sa E talasom, izmerenim konvencionalnim doplerom, E/e' odnos dobro korelira sa pritiskom na kraju dijastole LK i manje je zavisen od volumenskog opterećenja od odnosa E/A. On takođe dobro korelira sa simptomima srčane slabosti i kod srčane insuficijencije sa smanjenom EF (HFrEF) i HFpEF⁵.

Ehokardiografska procena pritiska punjenja LK i stepena DD



Kod pacijenata sa redukovanim EF LK, transmitralni utok je obično dovoljan za identifikaciju onih bolesnika sa povišenim pritiskom LP i DT mitralne E brzine je važan prediktor ishoda. Kod pacijenata sa očuvanom EF nekoliko parametara, uključujući 2D varijable (EF, abnormalnosti regionalne pokretljivosti, hipertrofija LK, bolest mitralnog zaliska) su često potrebne da se proceni LPP. Posebno, uvećana LP koja je jasno veća od desne pretkomore iz apikalnog 4C preseka je jako sugestivna za hronično povećan pritisak punjenja LK, ako se mogu isključiti anemija, atrijska aritmija i bolesti MV. Sportisti mogu takođe imati povećanu pretkomoru bez povećanog pritiska punjenja LK. Međutim, normalan IVLP ne isključuje prisustvo DD

kad su drugi nalazi prisutni. Posebno, normalan volumen LP je često zapažen kod pacijenata u najranijem stadijumu DD i u situacijama sa akutnim porastom pritiska LK.

Kod bolesnika sa smanjenom EF i kod onih sa normalnom EF i miokardnim bolestima, ako je E/A odnos ≤ 0.8 zajedno sa E brzinom ≤ 50 cm/sec, onda je srednji pritisak u LP normalan ili nizak. Odgovarajući stepen DD je I (Grafikon 2).

Kod pacijenata sa smanjenom EF i kod onih sa normalnom EF i miokardnim bolestima, ako je odnos E/A > 2 , srednji pritisak u LP je povišen i prisutan je III stepen DD. Obično je kratko DT kod pacijenta sa HFrEF i prisutan je restriktivni tip punjenja LK (< 160 msec). Međutim, kod pacijenata sa HFpEF, DT može biti normalno uprkos povišenom pritiscima punjenja LK. Važno je napomenuti da mlade osobe (< 40 godina), mogu imati odnos E/A > 2 kao normalan nalaz, te stoga bi u ovoj starosnoj grupi trebalo detaljnije tražiti znake DD. Važna razlika je da zdrave osobe imaju normalnu brzinu anulusa e', koja se može upotrebiti da se potvrdi prisustvo normalne DF.

Kod pacijenata sa HFrEF i HFpEF, ako je odnos E/A ≤ 0.8 zajedno sa brzinom E > 50 cm/sec, ili E/A > 0.8 ali < 2 , potrebni su dodatni parametri. Ovo uključuje maksimalnu brzinu mlaza TR (dobijenu kontinuiranim doplerom iz multiplih pozicija), odnos E/e' i IVLP. Njihove granične vrednosti podrazumevaju povišen LPP, a to su maksimalna brzina mlaza TR > 2.8 m/sec, srednje E/e' > 14 , i IVLP > 34 mL/m². Ako više od polovine varijabli pređe granične vrednosti, onda je LPP povišen i prisutan je II stepen DD. Ako je samo 1 od 3 dostupna parametra dostigao graničnu vrednost, onda je LPP normalan i pacijent ima I stepen DD. U slučaju 50% neslaganja ili u slučaju da je prisutan samo 1 parametar, nalazi su neubedljivi da bi se izjasnili o povišenom LPP (Grafikon 2).

Kod pacijenata sa smanjenom EF LK, odnos S/D pulmonarnih vena može da se koristi ako 1 od 3 glavna parametara nije dostupan. Odnos S/D < 1 je udružen sa povećanim LPP. Mlade zdrave osobe (< 40 godina) mogu normalno imati S/D < 1 .

Procena pritiska punjenja LK u atrijalnoj fibrilaciji (AF) je ograničena varijacijama u dužini ciklusa, odsustvom

organizovane atrijalne aktivnosti i često postojanjem uvećane LP. Uopšteno, kad je smanjena EF u AF, mitralni DT (≤ 160 ms) ima prihvatljivu tačnost da predvidi povećane pritiske punjenja i neželjene kliničke ishode. Druga doplerska merenja koja mogu biti primenjena uključuju maksimalnu stopu akceleracije mitralne E brzine ($\geq 1,900$ cm/s²), IVRT (≤ 65 ms), DT dijastolne brzine plućnih vena (≤ 220 ms), odnos E/Vp (≥ 1.4), i E/e' odnos (≥ 11). Kod prisutne AF, najtačnije je merenje iz 10 konsektivnih kardijskih ciklusa.

Korisno je da u završnom izveštaju ehokardiografskog pregleda postoje specifični komentari o statusu pritiska punjenja LK jer su od veće pomoći kliničarima u smislu sužavanja diferencijalne dijagnoze, posebno kod bolesnika koji dolaze sa simptomima dispneje ili dijagnozom srčane slabosti. U zaključku bi bila moguća jedna od tri opcije: normalan, povišen ili ne može da se odredi. Dodatno, trebalo bi uključiti u nalaz i stepen DD LK, jer bi to moglo pridoneti poboljšanju prognoze bolesnika. U graničnim slučajevima, može se razmatrati izvođenje dijastolnog stres testiranja.

Literatura

1. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
2. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-193.
3. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
4. Jurilj R. Dijastolička funkcija i disfunkcija srca. U knjizi: Ehokardiografija. Urednici: Jurilj R. Božić I. Medicinska naklada, Zagreb, 2013:108-133.
5. Galderisi M, Mondillo S. Assessment of diastolic function. In: The EAE Textbook of echocardiography. Eds: Galiuto L, Badano L, Fox K, Sicari R, Zamorano JL. Oxford University Press Inc, New York, 2011; 135-149.

Abstract

Echocardiographic assessment of diastolic function

Ružica Janković-Tomašević, Svetlana Apostolović, Danijela Djordjević-Radojković, Svetlana Petrović-Nagorni, Vesna Atanasković, Dragana Stanojević, Miodrag Damjanović, Vesna Mitić.

Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis

In clinical practice, importance of left ventricular (LV) diastolic function estimation is in noninvasive left ventricular filling pressure assessment, instead of its invasive determination. It is substantially as for some cardiac diseases differential diagnosis, as well as for their prognosis. Echocardiographic left ventricular diastolic function evaluation should be part of routine examinations, particularly in patients referred with symptoms of dyspnea or diagnosis of heart failure. In 2016 an update of ASE/EACVI recommendations of LV diastolic function evaluation was published. The primary goal of this update is to simplify the approach and thus increase the utility of the guidelines in daily clinical practice. It is recommended that in report is specific comments on the status of left ventricular filling pressures. The conclusion could be one of three options: normal, elevated or cannot be determined. In indefinite cases, diastolic stress test can be considered.

Key words: echocardiography, left ventricular diastolic function, diastolic dysfunction

Periproceduralna antikoagulantna terapija bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom bez perzistentne ST-segment elevacije

M. Damjanović, M. Pavlović, S. Apostolović, D. Đorđević-Radojković, G. Koraćević, R. Janković-Tomašević, Z. Perišić, S. Šalinger-Martinović, N. Božinović, M. Živković, S. Ćirić-Zdravković, N. Krstić, B. Đinđić

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak

Atrijska fibrilacija (AF) je najčešća „neprekidna” aritmija koja znatno utiče na morbiditet i mortalitet zbog mogućeg nastanka šloga i tromboembolizma (TE). Centralnu ulogu u terapiji pacijenata sa AF ima oralna antikoagulantna terapija (OAC) koja je indikovana kod pacijenata sa paroksizmalnom, perzistentnom ili permanentnom AF. Značajan broj pacijenata (6-8%) koji se podvrgavaju PCI imaju indikaciju za dugotrajnu OAC vitamin K antagonistima (VKA) ili non-VKA (NOAC). OAC i dvojna antitrombotična terapija (DAPT) u kombinaciji se preporučuju prema poslednjim evropskim vodičima, pri čemu su VKAs i NOACs jednako efikasni kao deo trojne ili dvojne terapije, ali su udruženi sa povećanim rizikom krvarenja.

Ključne reči

atrijska fibrilacija, akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST-segment elevacije, antikoagulantna terapija, perkutana koronarna intervencija

Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je najčešća „neprekidna” aritmija koja znatno utiče na morbiditet i mortalitet zbog mogućeg nastanka šloga i tromboembolizma (TE). Centralnu ulogu u terapiji pacijenata sa AF ima oralna antikoagulantna terapija (OAC) koja je indikovana kod pacijenata sa paroksizmalnom, perzistentnom ili permanentnom AF. Približno 70-80% svih pacijenata sa AF ima indikaciju za kontinuiranu OAC, a u 20-30% ovih pacijenata istovremeno postoji i koronarna bolest. Obzirom da je prevalenca AF 1-2% u opštoj populaciji, proizilazi da oko 1-2 miliona pacijenata na OAC u Evropi su kandidati za koronarnu revaskularizaciju, često u obliku perkutane koronarne intervencije (PCI) sa primenom stentova. Pacijenti kojima je urađena PCI treba da uzimaju dvojni antitrombotičnu terapiju (DAPT) (aspirin+P2Y₁₂ inhibitori: klopogrel, prasugrel, tikagrelor) određeno vreme (zavisno od kliničke slike i vrste stenta). Ako uz to imaju i AF onda je indikovana i primena OAC, pa se takva kombinacija lekova zove „trojna terapija” (OAC+Aspirin+inhibitori P2Y₁₂ receptora). Naime, DAPT je neefikasna u prevenciji šloga u poređenju sa OAC, a istovremeno samo OAC nije u stanju da spreči pojavu tromboze stenta¹.

Značajan broj pacijenata (6-8%) koji se podvrgavaju PCI imaju indikaciju za dugotrajnu OAC vitamin K

antagonistima (VKA) ili non-VKA oralnim antikoagulantima (NOAC). Eventualni prekid uzimanja VKA povećava rizik TE, a s druge strane trojna terapija povećava rizik krvarenja. Jedna studija koja je obuhvatila preko 82000 pacijenata sa AF pokazala je da dugotrajna primena trojne terapije naspram DAPT tokom 1 godine povećava rizik velikih (14,3% vs 6,9%) i fatalnih krvarenja (0,9% vs 0,3%)².

Studije su pokazale da dodavanje jednog antitrombotičnog leka OAC povećava rizik krvarenja od 2-3% na 4-6%, dok dodavanje DAPT OAC (trojna terapija) povećava rizik krvarenja od 4-6% na 10-14% (3). Meta-analiza 10 randomizovanih studija je pokazala da je relativni rizik krvarenja pri primeni trojne terapije 2,2 u poređenju sa DAPT. Takođe, trojna terapija u obliku kombinacije DAPT i NOAC 2-4 puta povećava rizik krvarenja u poređenju samo sa DAPT.

Kako prema poslednjim evropskim preporukama za lečenje pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez perzistentne ST-segment elevacije (NSTEMI-ACS) veoma značajno mesto zauzima invazivna strategija, to je kod ovih pacijenata koji istovremeno imaju i AF potrebna pažljivo vaganje između procene indikacija za primenu OAC, rizika krvarenja, vaskularnog pristupa, dodatne terapije tokom izvođenja PCI, vrste primenjenog stenta, kao i izbora terapije nakon otpusta bolesnika².

Pristup pacijentu sa NSTEMI-ACS i AF

Tretman bolesnika sa NSTEMI-ACS obuhvata nekoliko koraka:

- **Korak 1: početna procena** koja dovodi do postavljanja dijagnoze i primene početnih mera lečenja
- **Korak 2: potvrda dijagnoze, diferencijalna dijagnoza, procena rizika** (pomoću GRACE skora rizika) i monitoranje srčanog ritma
- **Korak 3: antitrombotična terapija** (zavisno od strategije lečenja)
- **Korak 4: invazivna strategija:** neposredna (za <2h), rana invazivna (unutar 24h), invazivna (u roku od 72h) i selektivno invazivna (kojoj prethodi neinvazivni stres-test)
- **Korak 5: izbor modaliteta revaskularizacije miokarda** na osnovu rezultata koronarne angiografije i
- **Korak 6: otpust iz bolnice i lečenje nakon otpusta.**

Kad je reč o bolesnicima sa NSTEMI-ACS i AF preporuke za vođenje ovih pacijenata obuhvataju 4 koraka :

- **Korak 1: procena rizika šloga**
- **Korak 2: procena rizika krvarenja**
- **Korak 3: klinička slika**
- **Korak 4: izbor antitrombotične terapije⁴.**

Korak 1: Procena rizika šloga

Indikacije za primenu OAC treba ponovo proceniti pomoću **CHA₂DS₂-VAS_c** skora (Sl. 1) koji obuhvata: srčanu insuficijenciju (engl. „Cardiac failure”), Hipertenziju, godine života ≥ 75 (engl. „Age”), Diabetes mellitus, šlog (engl. „Stroke”/TIA/TE) – Vaskularnu bolest (prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest ili aortni plak), godine života 65-74 (engl. „Age”) i pol (ženski) (engl. „Sex category”). Svaki parametar povlači 1 poen, osim šloga i godina života ≥ 75 za koje se dobija po 2 poena. Ako je skor jednak nuli nije potrebna antitrombotična terapija. Kod pacijenata sa skorom 1 preporučuje se antitrombotična terapija sa OAC (radije) ili antitrombotičnom terapijom, a ako skor iznosi 2 onda pacijent treba da dobije OAC⁵.

Korak 2: Procena rizika krvarenja

Za procenu rizika krvarenja koristi se tzv. **HAS-BLED** skor (Sl. 1) koji čine: Hipertenzija (sistolni krvni pritisak > 160mmHg), Abnormalna funkcija bubrega (hronična dijaliza, transplantacija bubrega ili serumski kreatinin > 200μmol/l) i jetre (bilirubin 2-3 puta iznad gornje granice normale), šlog (engl. „Stroke”), anamneza krvarenja ili sklonost ka krvarenju (engl. „Bleeding”), Labilan INR (ako je pacijent već na warfarinu i pri tome je manje od 60% vremena bio u terapijskom opsegu), starije osobe > 65 godina (engl. „Elderly”) i lekovi/alkohol (engl. „Drugs”) (istovremeno upotreba antitrombotičnih lekova ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova ili prekomerna upotreba alkohola).

Za svaki parametar se dobija po 1 poen i ako je HAS-BLED skor ≥ 3 kod pacijenta postoji povećan rizik za krvarenje, pa je potreban i povećan oprez pri propisivanju OAC i redovna kontrola.

CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure	1	Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg)	1
Hypertension	1	Abnormal renal and liver function* (1 point each)	1 or 2
Age ≥75 y	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency/predisposition*	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)*	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Elderly (eg. age >65 y)	1
Aged 65 to 74 y	1	Drugs or alcohol (1 point each)*	1 or 2
Sex category (ie. female sex)	1		
Maximum score	9	Maximum score	9

Slika 1. CHA₂DS₂-VAS_c i HAS-BLED skor u proceni rizika šloga i krvarenja kod pacijenata sa AF

Korak 3: Klinička slika

Nakon urađene koronarne angiografije pacijentima se indikuje PCI, nastavak medikamentne terapije ili se upućuju na kardiohiruršku revaskularizaciju miokarda. Zavisno od kliničke situacije određuje se i vrsta antitrombotične terapije i time započinje, u stvari, 4. korak u vođenju bolesnika sa NSTEMI-ACS.

Korak 4: Antitrombotična terapija

Ako je vrednost HAS-BLED skora 0-2 kod pacijenata sa NSTEMI-ACS kojima je urađena PCI sa implantacijom stenta preporučuje se trojna terapija (OAC+aspirin+klopidogrel) u trajanju od 6 meseci, nakon toga do godine dana dvojna terapija (OAC+klopidogrel ili aspirin), a OAC se primenjuje doživotno (monoterapija).

Kod vrednosti HAS-BLED skora ≥ 3 u prve 4 sedmice primenjuje se trojna ili dvojna terapija (kod odabranih pacijenata sa niskim ishemijskim rizikom), dvojna terapija do godine dana od NSTEMI-ACS (OAC+klopidogrel ili aspirin), a doživotno samo OAC.

Ako se kod pacijenta sa NSTEMI nakon urađene koronarne angiografije indikuje samo medikamentna terapija ili se podvrgava hirurškoj revaskularizaciji miokarda, u prvoj godini nakon NSTEMI preporučuje se dvojna terapija (OAC+klopidogrel ili aspirin), a OAC doživotno (monoterapija) (Sl. 2).

Preporučena strategija za smanjenje rizika krvarenja kod pacijenata sa NSTEMI-ACS i AF

U poslednje 2 godine izašle su preporuke Evropskog udruženja kardiologa za lečenje pacijenata sa NSTEMI-ACS i konsenzus dokument radne grupe za trombozu Evropskog udruženja kardiologa, Evropskog udruženja za srčane aritmije, Evropskog udruženja za PCI i Evropskog udruženja za akutnu koronarnu negu koje imaju dosta sličnosti, ali se i u ponečemu razlikuju kad je u pitanju strategija vođenja ovih bolesnika^{4,6}. Kod pacijenata sa NSTEMI-ACS i AF koji se podvrgavaju PCI/primeni stenta treba primeniti opšte mere i posebne mere koje se odnose na NSTEMI-ACS.

Opšte mere obuhvataju:

- procenu rizika šloga i rizika krvarenja vršiti primenom CHA₂DS₂-VAS_c i HAS-BLED skora
- procena ishemijskog rizika vrši se pomoću GRACE skora rizika
- primena trojne terapije treba da bude što kraća, koliko je to moguće, zavisno od kliničke slike i procene TE rizika i rizika krvarenja

- doze OAC treba podešavati prema telesnoj težini pacijenata, posebno kod žena i starijih osoba
- radijalni pristup se preporučuje prilikom izvođenja PCI jer je povezan sa preko 50% relativne redukcije u pojavi krvarenja i komplikacija na mestu punkcije u poređenju sa femoralnim pristupom⁷
- ordinirati inhibitore protonske pumpe (PPI), naročito kod pacijenata na povećanom riziku za gastrointestinalno krvarenje
- ako se u terapiji koriste VKAs predlaže se da INR iznosi 2,0-2,5
- ako su pacijenti već koristili NOACs, preporučuje se njihova najmanja doza za prevenciju šloga (dabigatran 2x110mg, rivaroxaban 15mg dnevno i apixaban 2x2,5mg)
- novije P2Y12 inhibitore (prasugrel i tikagrelor) treba izbegavati kao deo trojne terapije zbog povećanog rizika krvarenja u odnosu na klopidoogrel
- Novijim stentovima obloženim lekom (DES II generacije i novije) treba dati prednost u odnosu na metalne stentove (BMS) kod pacijenata na OACs.

Ako su **pacijenti već bili na OAC** prilikom izvođenja PCI predlaže se:

- kod pacijenata sa NSTEMI-ACS koji imaju jasnu indikaciju za OAC (AF sa $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$, nedavni venski TE, tromboza u levoj komori ili mehaničku valvulu) OAC se preporučuje uz DAPT
- aspirin je indikovano, ali izbegavati pretretman sa P2Y12 inhibitorima pre koronarne angiografije
- rana invazivna strategija (koronarna angiografija unutar 24h) treba da se primeni kod bolesnika sa umereno-do visokim ishemijskim rizikom nezavisno od uzimanja OAC radi određivanja optimalne antitrombotične terapije
- PCI uraditi bez prekida VKAs ili NOACs (7) (konsenzus dokument grupe udruženja preporučuje prekid OAC, bilo VKAs bilo NOACs)
- Ako je kod pacijenata na VKAs INR > 2,5 ne dodavati standardni heparin (UHF)
- Kod pacijenata na NOACs, bez obzira na vreme uzimanja poslednje doze NOACs, dodati nisku dozu parenteralnog antikoagulansa (enoxaparin 0,5mg/kg i.v. ako je pacijent uzimao rivaroxaban ili apixaban ili UHF 60 IU/kg i.v. ako je uzimao VKAs ili dabigatran)
- izbegavati GP IIb/IIIa inhibitore (samo kao spašavajuće lekove u periproceduralnim komplikacijama).

Zaključak

Pacijenti sa NSTEMI-ACS i AF predstavljaju posebnu i značajnu grupu bolesnika sa ACS koja zahteva poseban pristup i oprez zbog primene trojne terapije koja je indikovana u najvećem broju ovih bolesnika. Naime, još uvek ne postoji

jasan konsenzus oko optimalne antitrombotične terapije kod pacijenata na hroničnoj terapiji OACs koji imaju NSTEMI-ACS i podvrgavaju se PCI. (N)OACs i DAPT u kombinaciji se preporučuju prema poslednjim evropskim vodičima, pri čemu su VKAs i NOACs jednako efikasni kao deo trojne ili dvojne terapije, ali su udruženi sa povećanim rizikom krvarenja (8). Neke studije su pokazale da klopidoogrel+OAC za neke pacijente mogu biti alternativa trojnoj terapiji (9), dok prasugrel i tikagrelor ne treba da budu deo trojne terapije kod pacijenata sa FA koji se podvrgavaju PCI^{10,11}.

Literatura

1. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010;103: 13-28.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016;37: 267-315.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *JACC* 2014; 64(24): e139-228.
4. Lip YH, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working group on thrombosis, European heart rhythm association (EHRA), European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI) and European association of acute cardiac care (ACCA) endorsed by the Heart rhythm society (HRS) and Asia-Pacific Heart rhythm society (APHRS). *European Heart Journal* 2014;35: 3155-3179.
5. Lane DA, Lip GYH. Use of the $CHA_2DS_2-VAS_c$ and HAS-BLDE scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126: 860-865.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* doi:10.1093/europace/euv309.
7. Dzeshka MS, Brown RA, Lip GYH. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125(3): 172-180.
8. Jhagroe DA, ten Berg JM. Management the antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients on oral anticoagulation. *Interventional Cardiology Review* 2015;10(3): 139-141.
9. Dewilde WM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-1115.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001-2015.

Abstract

Periprocedural anticoagulant therapy of patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation

M. Damjanović, M. Pavlović, S. Apostolović, D. Đorđević-Radojković, G. Koraćević, Z. Perišić, R. Janković-Tomašević, S. Šalinger-Martinović, N. Božinović, M. Živković, S. Čirić-Zdravković, N. Krstić, B. Đinđić

Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis

Atrial fibrillation (AF) is the commonest sustained cardiac arrhythmia which influences considerably on morbidity and mortality because of possible occurrence of stroke and thromboembolism (TE). Oral anticoagulant therapy (OAC) indicated in patients with paroxysmal, persistent and permanent AF has a central role in therapy of these patients. Significant number (6-8%) of patients treated by percutaneous coronary intervention (PCI) has an indication for long-term therapy with OACs, either vitamin K antagonists (VKAs) and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). OAC and dual antiplatelet therapy (DAPT) combination is recommended by the latest European guidelines, whereby VKAs and NOACs are equally effective as a part of triple or dual therapy, but associated with increased bleeding risk.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation, antithrombotic therapy, percutaneous coronary intervention

Trojna antitrombotska terapija u svetlu najnovijih preporuka evropskog udruženja kardiologa

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Miomir Ranđelović, Danijela Đorđević Radojković, Snežana Ćirić Zdravković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Dragana Stanojević, Nebojša Krstić, Ružica Janković Tomašević, Vesna Mitić, Emina Dimitrijević, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Zorica Dimitrijević, Predrag Cvetković, Boris Đinđić, Sonja Dakić, Mirko Krstić, Gordana Lazarević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak

Akutni koronarni sindrom (ACS), kojim su obuhvaćeni nestabilna angina, infarkt miokarda bez (NSTEMI) i sa ST-segment elevacijom (STEMI), predstavlja entitet udružen sa rizikom od mortaliteta i morbiditeta, srčane insuficijencije i ventrikularnih aritmija. Atrijalna fibrilacija (AF) je udružena sa značajnim rizikom od mortaliteta i morbiditeta od šloga i tromboembolizma. Prevencija šloga zauzima centralno mesto u terapiji bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Atrijalna fibrilacija koja komplikuje STEMI ili non-STEMI (NSTEMI) ACS i obrnuto je relativno česta i udružena sa većim mortalitetom usled ishemijskih i hemoragijskih događaja. Kod bolesnika sa AF rizik od šloga se mora proceniti korišćenjem CHA₂-DS₂-VASc skora, a rizik od krvarenja korišćenjem HAS-BLED skora. Procena rizika je dinamičan proces, koji je potrebno ponavljati u određenim vremenskim intervalima. Kada se primenjuju VKA, potrebna je dobra kontrola sa terapijskom dozom od k%. Kada se VKA kombinuju sa klopidoogrelom i aspirinom, ciljni INR bi trebalo održavati između 2.0-2.5. Kada se uz klopidoogrel i aspirin koriste NOAC, trebalo bi ih primeniti u najmanjoj potvrđenoj dozi za prevenciju šloga (dabigatran 110 mg dva puta dnevno, rivaroksaban 15 mg jedanput dnevno i apiksaban 2.5 mg dva puta dnevno).

Ključne reči akutni koronarni sindrom, atrijalna fibrilacija, trojna antitrombotična terapija

Akutni koronarni sindrom (ACS), uključujući nestabilnu anginu, infarkt miokarda bez (NSTEMI) i sa ST-segment elevacijom (STEMI), predstavlja entitet udružen sa rizikom od mortaliteta i morbiditeta, srčane insuficijencije i ventrikularnih aritmija. Preporučena dvojna antitrombotična terapija (DAPT) niskom dozom aspirina i P2Y₁₂ inhibitorima (tikagrelor ili prasugrel) redukuje rizik od ponavljanih ishemijskih događaja tokom prve godine nakon akutnog događaja. Rana invazivna strategija u NSTEMI-ACS i primarna PCI u STEMI sa revaskularizacijom odgovorne ("culprit") lezije je standardna procedura kod bolesnika sa ACS. Terapijski izazov predstavljaju bolesnici sa AF i ACS, obzirom na to da su oni na visokom riziku od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.^{1,2}

Oko 6–8% bolesnika indikovanih za PCI ima indikaciju za dugotrajnu oralnu antikoagulantnu terapiju (OAC) vitamin K antagonistima (VKA) ili ne-vitamin K antagonistima (NOACs) zbog atrijalne fibrilacije (AF), mehaničke valvule ili venskog tromboembolizma.³ Kombinacija AF i koronarne bolesti (CAD) je ne samo kliničko stanje, već i kompleksna situacija povezana sa antikoagulantnom i antitrombotičnom terapijom i udružena je sa značajno povećanim

mortalitetom.⁴ Na žalost nema još uvek dovoljno podataka koji obezbeđuju optimalno vođenje kliničke prakse. ESC.⁵ Atrijalna fibrilacija koja komplikuje STEMI ili non-STEMI (NSTEMI) ACS i obrnuto je relativno česta i udružena sa većim mortalitetom usled ishemijskih i hemoragijskih događaja.⁶ Bolesnici sa AF i ACS se podvrgavaju manje proverenim terapijskim režimima ili procedurama uz varijabilnu kombinaciju antitrombotičnih lekova. Trombotični i hemoragijski rizik objavljeni u opservacionim ili naknadnim ("post hoc") analizama povezani su sa komorbiditetima, percepcijom komplikacija, lokalnom ili regionalnom praksom i drugim faktorima. Nema randomizovanih studija koje su poredile VKAs i NOACs kod bolesnika sa AF koji se podvrgavaju PCI u akutnom koronarnom sindromu (ACSs) ili u stabilnoj CAD, ili kod bolesnika koji imaju indikaciju za jedan antitrombotični lek ili DAPT. Novi antitrombotični lekovi, tikagrelor i prasugrel se već izvesno vreme primenjuju u terapiji ACS. Nema objavljenih velikih randomizovanih studija koje su ispitivale novije antitrombotične lekove kod bolesnika sa AF i VKAs ili NOACs, te otuda i nedostatak definisanih stavova o tome kako koristiti ove antitrombotične lekove u kombinaciji u slučaju CAD (ACS ili stabilne bolesti) i AF. Otuda i velika varijabilnost nedavno

Tabela 1. Strategija za redukciju rizika od krvarenja povezanog sa PCI

• Dozu antikoagulanasa prilagoditi u zavisnosti od telesne težine i renalne funkcije, posebno kod žena i starijih osoba
• Radijalni pristup ima prednost u odnosu na femoralni
• Inhibitori protonske pumpe kod bolesnika na DAPT na povišenom riziku od gastrointestinalnog krvarenja bleeds (istorija gastrointestinalnog ulkusa ili hemoragije, antikoagulantna terapija, hronična upotreba NSAID/kortikosteroida, ili dva ili više faktora od sledećih: starosna dob ≥ 65 godina, dispepsija, gastroezofagealni refluks, infekcija Helikobakterom i hronična upotreba alkohola).
• PCI se izvodi bez prekida terapije VKAs ili NOAC.
◦ Ukoliko uzimaju VKA, ne dodavati UFH ukoliko je INR >2.5 .
◦ Ukoliko uzimaju NOAC, bez obzira na vreme uzete poslednje doze NOAC, dodati malu dozu parenteralnog antikoagulanasa (enoxaparin 0.5 mg/kg i.v. ili UFH 60 IU/kg).
◦ Aspirin je indikovano, ali izbeći pre-tretman P2Y12 inhibitorima.
◦ GPIIb/IIIa inhibitori jedino za spašavajuće periproceduralne komplikacije.

objavljenih podataka, prikupljenih od strane Evropskog udruženja za poremećaje ritma (EHRA).⁴⁻⁶

U periproceduralnoj fazi trebalo bi razmatrati koronarnu angiografiju na terapiji OAC, pošto prekid OAC i premošćavanje sa parenteralnim antikoagulantima može povećati rizik od tromboembolijskih epizoda i krvarenja.⁷ Bezbednost PCI kod bolesnika koji su na terapiji NOACs bez dodatog parenteralnog antikoagulanasa je nepoznata. Nepotrebno je dodavati parenteralni antikoagulans kod bolesnika na VKA ukoliko je vrednost INR 2.5.⁸ Strategije koje smanjuju komplikacije povezane sa PCI kod bolesnika na oralnim antikoagulantima su na tabeli 1.

Nakon obustave NOAC i prestanka dejstva (12 h ili više od poslednjeg unosa), preporučuje se fondaparinux ili enoksaparin. Upotrebu rastuće doze ("upstream") inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora bi trebalo izbeći. U ESC konsenzus dokumentu, nefrakcionisani heparin (UFH) ili bivalirudin se preporučuju u hitnim, spašavajućim situacijama, dok se čeka intervencija (class IIb C). (slika 1)⁷ U urgentnim okolnostima, mora se uzeti u obzir procena efekta NOAC radi vođenja antitrombotične peri-proceduralne terapije. Zbog nesigurnosti u interpretaciji rutinskih koagulacionih testova na terapiji NOAC ovaj pristup se ne preporučuje.

Redukcija hemoragijskog rizika se sprovodi: malom dozama aspirina (75–100 mg), posebno u kombinaciji sa P2Y12 inhibitorima, novom-generacijom stentova obloženih lekom (DESs) ili stentova od nerđajućeg čelika (BMSs) radi skraćivanja trajanja trojne terapije, radijalnim pristupom za izvođenje intervencije, čime se redukuje rizik od krvarenja na mestu punkcije. Na osnovu nedavno objavljenih podataka od strane EHRA, 81% centara preferira radijalni pristup u ovakvim okolnostima.⁶

Dugotrajna antitrombotična terapija nakon PCI je ispitivana u grupi od 82 854 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i dokazano je da je dugotrajno izlaganje bolesnika trojnoj terapiji, tj kombinaciji aspirina, klopidoigrela i OAC udruženo sa povećanim rizikom od 1-o godišnjeg velikog [14.3% vs. 6.9%; HR 2.08 (95% CI 1.64, 2.65)] i fatalnog krvarenja [0.9% vs. 0.3%; HR 4.8 (95% CI 1.62, 14.02)] u poređenju sa DAPT.²³⁸ U uslovima NSTEMI-ACS, podaci o lečenju bolesnika koji se podvrgavaju PCI i zahtevaju dugotrajnu OAC su ograničeni.^{4,9}

Indikacija za OAC se mora ponovo proceniti i tretman nastaviti jedino ako postoje indikacije kao što su

paroksizmalna, perzistentna ili permanentna atrijalna fibrilacija sa CHA2DS2-VASc skorom ≥ 2 , mehanička valvula, skorašnja ili istorija ponavljane duboke venske tromboze ili plućna embolija. Trojna terapija bi trebalo da traje što je moguće kraće, zavisno od kliničkih uslova ili tromboembolijskog (CHA2DS2-VASc skor) i rizika za krvarenje procenjenog HAS-BLED skorom (Slika 2, slika 3 Figure 5).^{4,7}

Terapija vitamin K antagonistima je protektivna nakon ACS.¹⁰ Varfarin i aspirin redukuju rizik od ponavljanih ishemijskih događaja nakon ACS, u poređenju sa aspirinom. U WARIS-2 studiji, dobro kontrolisana terapija samo varfarinom sa INR između 2.8 i 4.2 redukuje rizik od ponavljanih događaja i udružena je sa manjim hemoragijskim rizikom u odnosu na kombinaciju VKA + aspirin (sa vrednostima INR između 2 i 2.5). Manje intenzivna terapija VKA (ili loša kontrola INR) nije protektivna.¹¹

U nedostatku podataka o bezbednosti i efikasnosti, prasugrel ili tikagrelor kao deo trojne terapije bi trebalo izbeći. Gastrična protekcija inhibitorima protonske pumpe se preporučuje. Intenzitet terapije VKA procenjuje se na osnovu vrednosti INR (ciljna vrednost INR od 2.0–2.5), sa izuzetkom bolesnika sa mehaničkom veštačkom valvulom na mitralnoj poziciji; kod bolesnika na terapiji NOAC, primenjuje se najmanja testirana doza za prevenciju šloga (dabigatran 110 mg 2 puta dnevno, rivaroksaban 15 mg jednom dnevno, apiksaban 2.5 mg 2 puta dnevno).

Izbor vrste stenta (novije-generacije DES vs. BMS) kod bolesnika koji zahtevaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju je kontroverzna u slučaju NSTEMI-ACS. U odsustvu dovoljno velikog uzorka i adekvatnih podataka, odluka se donosi individualno uz procenu verovatnoće za posledičnu revaskularizaciju ciljnog krvnog suda (TVR) usled restenoze. Iako je kod stabilne CAD preporučeno trajanje DAPT najmanje 1 mesec nakon ugradnje BMS i 6 meseci nakon ugradnje DES, rizik od tromboze stenta (i ostalih ishemijskih komplikacija) tokom perioda nakon 1 meseca i tokom dugotrajnog praćenja izgleda da je isti kod obe vrste stentova.¹² Podaci iz studija sa DAPT pokazuju sličan uticaj prolongirane DAPT nezavisno od tipa stenta (BMS vs. DES).¹³ Analiza rizika neželjenih događaja kod bolesnika nakon obustave DAPT i bolesnika podvrgnutih nekirurškoj hirurgiji ne ukazuje na razliku između BMS i DES. Dok ne postanu dostupni podaci randomizovanih kliničkih studija (RCTs), nova-generacija DES se preporučuje u odnosu na BMS kod bolesnika na OAC i niskim rizikom za

krvarenje (HAS-BLED ≤ 2). Kod bolesnika na OAC koji se podvrgavaju PCI i imaju visok rizik od krvarenja (HAS-BLED ≥ 3), za izbor između BMS i nove generacije DES potreban je individualni terapijski pristup.

U ZEUS (Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates) studiji, 1606 bolesnika sa ili visokim hemoragijskim rizikom (52%), visokim trombotičkim rizikom (17%) ili malim rizikom od restenoze (31%) je randomizovano za implantaciju ili stenta sa zotarolimusom ($n = 802$) ili BMS ($n = 804$).¹⁴ Sveukupno, 4.6% populacije nije dobijalo DAPT, 43.6% i 62.5% su prekinuli terapiju nakon 1 i 2 meseca, a 24.7% je nastavilo DAPT i posle 6 meseci. Nakon 1 godine, veliki neželjeniu kardiovaskularni događaji (MACEs) su bili manje učestali kod bolesnika sa zotarolimus-DES stentom u odnosu na bolesnike sa BMS [17.5% vs. 22.1%; $P = 0.011$], manja je bila učestalost ponovne revaskularizacije tretirane arterije (TVR= [5.9% vs. 10.7%; $P = 0.001$], MI [2.9% vs. 8.1%; $P < 0.001$] i definitivne/verovatne tromboze stenta [2.0% vs. 4.1%; $P = 0.019$]. Korist od zotarolimus-DES u odnosu na BMS zabeležena je u svim podgrupama čak i kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja. Iako nije bilo značajne razlike u učestalosti hemoragijskih komplikacija, ograničen broj bolesnika u studiji ne omogućava potpuno tačan uvid u razlike u krvarenju. Nova generacija DES bi trebalo da ima prednost kod bolesnika koji ne mogu tolerisati dugotrajnu DAPT, kao što su bolesnici na hroničnoj OAC.

Obustavljanje aspirina, uz nastavak terapije klopido-grelom ispitivano je u WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing) studiji, na randomizovanom uzorku od 573 bolesnika na dvojnjoj terapiji sa OAC i klopido-grelom (75 mg) ili trojnoj terapiji sa OAC, klopido-grelom i aspirinom 80 mg.¹⁵ Terapija je nastavljena 1 mesec nakon ugradnje BMS (35% bolesnika) i 1 godinu nakon ugradnje DES (65% bolesnika). Bolesnici su praćeni godinu dana. PCI je urađena na VKA kod polovine bolesnika i 1/3 je imala NSTEMI-ACS. Primarni cilj je bio bilo koje TIMI krvarenje i značajno je bilo ređe u grupi na dvojnjoj terapiji [19.5% vs. 44.9%; $P < 0.001$], bez značajne razlike u odnosu na velika krvarenja. Učestalost MI, šloga, TVR ili stent tromboze se nije značajno razlikovala, ali ukupni mortalitet je bio niži u grupi na dvojnjoj terapiji (2.5% vs. 6.4%, $P = 0.027$) nakon jedne godine. Femoralni pristup je korišćen kod većine bolesnika (74%). Iako je studija bila mala za procenu ishemijskog ishoda i potencijalnih razlika vezanih za veliko krvarenje, dvojna terapija sa klopido-grelom i OAC može biti alternativa trojnoj terapiji kod bolesnika sa visokim hemoragijskim rizikom. U ISAR-TRIPLE (In the Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation) studiji, 4 bolesnika (1/3 sa ACS) sa OAC je podvrgnuto stentiranju i tretirano ili 6-nedelja ili 6-meseci klopido-grelom uz aspirin i VKA. Primarni cilj je bio letalni ishod, MI, stent tromboza, ishemijski šlog ili TIMI veliko krvarenje nakon 9 meseci i nije se razlikovao zavisno od 6-o nedejne ili 6-o mesečne trojne terapije [9.8% vs. 8.8%; $P = 0.63$]; isti rezultat je bio i za kombinovanu incidencu letalnog ishoda, MI, stent trombozu i ishemijski šlog [4.0% vs. 4.3%; $P = 0.87$]. Nije zabeležena ni razlika u učestalosti TIMI velikih krvarenja [5.3% vs. 4.0%; $P = 0.44$].¹⁶ Nije poznato da li su postojale razlike zavisno od tipa OAC (NOACs vs VKA) ili platforme

stenta. U skladu sa konsenzus dokumentom, prekid bilo kog antitrombotičnog leka nakon 1 godine se savetuje nezavisno od vrste stenta, dok se dvojna terapija sa OAC i jednim antitrombotičnim lekom (aspirin ili klopido-grel) može razmatrati kod bolesnika sa visokim rizikom od koronarnih događaja (Slika 2 Figure 5).

Post-proceduralno oralni antikoagulansi se nastavljaju kod stabilnih bolesnika (i.e. bez rekurentne ishemije ili potrebe za drugim invazivnim tretmanom), nakon prekida parenteralne terapije. Razumno je uvesti NOAC koji je korišćen pre ACS ili elektivne procedure.

Nema podataka koji preporučuju prebacivanje na VKA (koji mogu biti udruženi sa većim hemoragijskim ili trombo-embolijskim rizikom, posebno kod bolesnika koji nisu koristili VKA i kod kojih nije poznata korektna doza VKA), ili na određeni NOAC. Isti princip važi i nakon hirurške revaskularizacije.

Ukoliko je potreban najmanje jedan antitrombotični lek, kod bolesnika na dabigatranu potrebna je manja doza (110 mg BID), i ta doza je ne-inferiorna u odnosu na VKA za prevenciju šloga i ima manji rizik od krvarenja u poređenju sa VKA i dozom dabigatrana od 150 mg BID.¹⁷

Kod bolesnika na terapiji FXa inhibitorima kojima je potrebna kombinacija sa antitrombotičnim lekovima, potrebna je manja doza NOAC (apiksaban 2.5 mg dva puta dnevno, rivaroksaban 15 mg jednom dnevno, ili edoksaban 30 mg jednom dnevno) radi smanjenja rizika od krvarenja. Korist u prevenciji šloga kod bolesnika sa normalnom renalnom funkcijom je nesigurna (rivaroksaban i apiksaban) ili je bila inferiorna u odnosu na VKA (edoksaban 30 mg).

To se mora uzeti u obzir kada se redukovana doze koristi u kombinaciji sa antitrombotičnom terapijom kod bolesnika sa AF koji imaju visok hemoragijski rizik usled kombinovane terapije, jer takvi bolesnici nisu ispunjavali kriterijume za redukciju doze u kliničkim studijama.

Bolesnike bi trebalo otpustiti iz bolnice za planiranom šemom za smanjenje antitrombotičnih lekova u cilju redukcije rizika od krvarenja uz protekciju od koronarnih događaja. Blokatore protonske pumpe bi trebalo koristiti kod svih bolesnika koji koriste trojnu terapiju.

Zaključak

Akutni koronarni sindrom udružen sa atrijalnom fibrilacijom (AF) udružen je sa značajnim rizikom od ponavljanih velikih koronarnih događaja, srčane insuficijencije, šloga, tromboembolizma i letalnog ishoda. Prevencija šloga zauzima centralno mesto u terapiji bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, dok prevencija budućih koronarnih događaja dvojnjom antitrombotičnom terapijom predstavlja prvi korak u sprečavanju morbiditeta i mortaliteta. Kod ovih bolesnika neophodna je procena tromboembolijskog rizika korišćenjem CHA₂-DS₂-VASc, a rizika od krvarenja korišćenjem HAS-BLED skora. Trojna antitrombotična terapija je obavezna. Trajanje trojne terapije se procenjuje zavisno od procene rizika od budućih koronarnih događaja. Procenu rizika je potrebno ponavljati u određenim vremenskim intervalima. Bolesnike bi trebalo otpustiti iz bolnice za planiranom šemom za smanjenje antitrombotičnih lekova u cilju redukcije rizika od krvarenja uz protekciju od koronarnih događaja. Blokatore protonske pumpe bi trebalo koristiti kod svih bolesnika koji koriste trojnu terapiju.

Literatura

1. Šalinger Martinović, M Pavlović, S Apostolović, M Ranđelović, D Đorđević Radojković, S Ćirić Zdravković, M Damjanović, G Koraćević, D Stanojević, N Krstić, R Janković Tomašević, V Mitić, E Dimitrijević, T Kostić, N Božinović, Z Dimitrijević. Trojna antitrombotska terapija kod koronarnih bolesnika sa atrijskom fibrilacijom. *Balneoklimatologija*, 2015;39(1):141.
2. Ranđelović M, Apostolović S, Pavlović M i sar. Terapija poremećaja srčanog ritma u akutnom koronarnom sindromu. *Srce i krvni sudovi* 2014;33(2):143-8.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*: doi:10.1093/eurpace/euv309
5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.
6. Potpara TS, Lip GY, Dagres N, et al. Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2014;16:293–8.
7. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155–3179.
8. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–1896.
9. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522–534.
10. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241–50.
11. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace* 2015;17:711–7.
12. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873–2891.
13. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313: 1113–1121.
14. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805–815.
15. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
16. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619–1629.
17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–40.

Abstract

Triple antithrombotic therapy in the context of the latest European Society of Cardiology Guidelines

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Miomir Ranđelović, Danijela Đorđević Radojković, Snežana Ćirić Zdravković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Dragana Stanojević, Nebojša Krstić, Ružica Janković Tomašević, Vesna Mitić, Emina Dimitrijević, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Zorica Dimitrijević, Predrag Cvetković, Boris Đinđić, Sonja Dakić, Mirko Krstić, Gordana Lazarević

Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis

Acute coronary syndromes (ACS), including unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI-ACS) and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), constitute another cardiovascular disease entity with associated risks of mortality and morbidity from myocardial infarction (MI), heart failure, and ventricular arrhythmias. Atrial fibrillation (AF) is associated with a significant risk of mortality and morbidity from stroke and thrombo-embolism. Stroke prevention is central to the management of AF patients. Atrial fibrillation complicating an ST-elevation (STE) or non-STE (NSTEMI) ACS and vice versa is relatively frequent, and is associated with significantly higher mortality rates as well as higher rates of ischaemic and bleeding events in AF patients, stroke risk must be assessed using the CHA2-DS2-VASc score, and bleeding risk assessed using the HAS-BLED score. Risk stratification is a dynamic process, and must be performed at regular intervals. Where adjusted dose VKA is used, good quality anticoagulation control is recommended, with a TTR 70%. When VKA is given in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the dose intensity of VKA should be carefully regulated, with a target INR range of 2.0–2.5. Where a NOAC is used in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the lower tested dose for stroke prevention in AF (that is, dabigatran 110 mg b.i.d., rivaroxaban 15 mg o.d. or apixaban 2.5 mg b.i.d.) may be considered.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, triple antithrombotic therapy

Klinička prezentacija akutnog perimiokarditisa

Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Marko Lazović, Miodrag Damjanović, Danijela Djordjević-Djordjević, Boris Djindjić, Snežana Ćirić- Zdravković, Svetlana Petrović- Nagorni, Vesna Atanasković,

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Pojam miokarditis se odnosi na upalnu reakciju u miokardu koji nije sekundarna u odnosu na ishemiju ili srčanog odbacivanja u slučaju transplantacije. Miokarditis se definiše kao upala srčanog mišića u skladu sa kliničkim, imunohistološkim i patološkim kriterijumima. Miokarditis se vrlo često u literaturi, zbog veoma raznovrsne kliničke prezentacije, označava i kao „bolest sa deset lica”. Miokarditis je povezan sa upalom miokarda obično uzrokovanom virusima, bakterijama, parazitima, lekovima- toksični efekat, ili je reakcija preosetljivosti na lek, kao i sa drugim bolestima kao što je sarkoidoza¹. M. Upala srčanog mišića može biti izazvana ishemijom, mehaničkim traumom ili se može pojaviti kod genetske kardiomiopatije (CMP). Miokarditis može biti asimptomatski, kada najčešće ostaje nedijagnostikovani ili se posledice otkriju znatno kasnije, ili se može pogrešno dijagnostikovati kao neko drugo srčano oboljenje koje „imitira”. Poseban problem i dileme u postavljanju dijagnoze može predstavljati pojava simptoma i znakova koji ukazuju na prisustvo koronarne bolesti odnosno akutnog koronarnog sindroma kao i simptome i znakove od drugih sistema (u ovom slučaju od strane gastrointestinalnog trakta), naročito kada se javi kod mlađih pacijenata i može imati fatalan ishod.

Ovaj rad predstavlja prikaz kliničkog slučaja miokarditisa kod mlađih pacijenata sa različitim kliničkim ispoljavanjem.

Pacijent muškog pola, starosti 27 godina, primljen je na pregled u prijemnu ambulantu Klinike za KVB KC u Nišu zbog ponovljenog bola u grudima i trbuhu. Juče pre podne imao povišenu T, do 38.5°C i bolom u trbuhu koji je bio praćen povraćanjem zbog čega se javio gastroenterologu. Urađena je gastroskopija koja nije pokazala na jednjaku, želucu i bulbusu duodenuma endoskopske preomene i tragove krvi. Dobio je terapiju i zakazana mu je kontrola za 2-3 nedelje. U ličnoj i porodičnoj anamnezi ne navodi oboljenja kardiovaskularnog sistema i nema kardiovaskularne faktore rizika. Na pregledu u Klinici za KVB pacijent afebrilan, uznemiren, odaje utisak srednje teškog bolesnika. Auskultacijom srca i pluća dobijen normalan nalaz uz ritmičnu, ubranu srčanu radnju, jasne tonove, bez šumova i normalan disajni šum nad plućima. Krvni pritisak u trenutku prijema nešto niži (110/70 mmHg). U okviru inicijalnog pregleda, zbog prisutnog bola u grudima, pacijentu je urađen EKG na kome su uočene promene u vidu konkavne elevacije

ST-segmenta od 3mm u D1, D2, D3 i aVF odvodima, bifazan T talas u D2 i negativan T talas u D3 i aVL, aVF, V2-V6, depresija ST segmenta sa negativnim T u V1, aVR, srčana frekvencija povišena na 96 otkucaja u minuti.

10:50 - Pacijent je upućen na ehokardiografski pregled: LK lako proširena (58/45mm) granične debljine zidova, redukovane globalne kontraktilne funkcije sa hipokinezom posteriornog zida celom dužinom, donja polovina inferiornog zida i lateralnog i bazalni deo IVS. LP uredne veličine, PMK elongiran, fibrozno izmenjen, MR 1+, transmitralni protok uredan. Aorta u korenu 35mmHg. Perikard bez izliva, jačih ehoa iza zadnjeg zida. Pacijent je primljen u KJ, pod sumnjom na AKS i ordinirana odgovarajuća terapija. 11:30- Odmah po prijemu u KJ uvodi se u kateterizacionu salu gde mu je urađena koronarografija. Nalaz je sledeći: Na epikardnim koronarnim arterijama nema značajnih suženja. Nastavak medikamentne terapije.

U laboratorijskim nalazima markeri zapaljenja su bili sledeći (CRP 6.2mg/L, fibrinogen 4.5g/L, Leukociti 9.4 x10⁹/l, sa predominacijom neutrofila 7.66 x10⁹/l i povišenim rednostima hs TnI 17.79 ng/ml, AST 147 U/L, ALT 43 U/L, T. bilirubin 66.2mmola/l.

Urađen je snimak pluća koji je pokazao uvećanu srčanu senku u obliku boce.

U KJ dobija terapiju za akutni miokarditis i srčanu insuficijenciju. Pacijent je relativno stabilan do 19:50 - kada dolazi do pogorsanja opšteg stanja i pada krvnog pritiska na 90/60 mmHg. Pacijent povraća, opšte stanje se dodatno pogoršava. Dolazi do respiratornog arresta, VF. Sprovođe se mere CPR 60 min ali bez odgovora. Pacijent egzistira u 0:40.

Istog dana (21.03.2015) je urađena je obdukcija i postavljene su sledeće patološko- anatomske dijagnoze: Hypertrophica ventriculi sinistri cordis. Cardiomegalia. Dilatatio ventricularum cordis, praecipuae ventriculi cordis sinistri kao i sledeće patološko-histološke dijagnoze: Myocarditis virosa. Necrosis cardiomyocytes focalis. Stasis myocardii gravis.

Diskusija

Prema definiciji koju su 1995.godine usvojile Svetska Zdravstvena Organizacija i Međunarodno Udruženje i Fondacija Kardiologa, miokarditis je definisan kao zapaljenjsko oboljenje srčanog mišića izazvano različitim

infektivnim i neinfektivnim uzročnicima, dijagnostikovano na osnovu utvrđenih histoloških, imunoloških i imunohistohemijskih kriterijuma.¹ Pravu incidencu miokarditisa je teško odrediti, jer se veruje da je većina slučajeva subklinička. Zbog izražene heterogenosti u kliničkom ispoljavanju i nekorišćenja endomiokardne biopsije rutinski, nemoguće je odrediti preciznu incidencu miokarditisa. Skoriji rezultati prospektivnih obdukcioni studija otkrili su da je učestalost miokarditisa kao uzroka iznenadne srčane smrti kod mladih odraslih osoba od 8.6-12%. Utvrđeno je i da je miokarditis uzrok nastanka dilatativne kardiomiopatije kod 9% pacijenata u velikim prospektivnim studijama. U većini studija koje su pratile pacijente sa akutnim miokarditisom zabeležena je veća učestalost kod pacijenata muškog pola, što se može smatrati posledicom protektivnog dejstva prirodnih hormonskih varijacija tokom imunskog odgovora kod žena^{2,3}.

Bolesnici sa miokarditisom mogu biti asimptomatski, mogu imati vrlo blage nespecifične simptome (npr, groznica, drhtavica, i gusenje), ili mogu pokazivati sve teže simptome (npr lupanje srca, sinkopa i iznenadnu smrt). Neki slučajevi dobijaju naglo pogoršavajući pravac; to se prikazuje kao akutni fulminantni miokarditis. Groznica je uobičajena. Prezentacija je akutna, s brzim nastupom insuficijencije srca koja može uzrokovati iznenadnu smrt. Manje od 2% svih slučajeva miokarditisa su fatalne, a to su slučajevi koji se najčešće prezentuju patologu. Uočena je blaga predominacija muskog pola. Većina slučajeva miokarditisa su akutna i dovode do ograničenja u svakodnevnim aktivnostima. Pacijenti obično pokazuju elektrokardiografske (ECG) promene, povećanje srčanih enzima, i neke od znakova sistemskog upalnog procesa (npr artralgiya, slabost, faringitis, tonzilitis, ili infekcije gornjih disajnih puteva). U takvim slučajevima, infekcija je najčešći uzrok, a virusne infekcije je daleko češća nego bakterijske infekcije. Iz etiološke perspektive, slučajevi miokarditisa obično spadaju u jednu od sledećih 4 glavnih kategorija:

- Infektivan
- Postvirusni, autoimunitetom izazvan
- Autoimunitetom posredovan (lupus miokarditis, gigantocelularni miokarditis [GCM])
- Povezan sa uzimanjem leka (hipersenzitivni miokarditis, toksični miokarditis)

U više od 50% pacijenata, miokarditis se smatra idiopatskim i vjeruje se da se javlja nakon virusne infekcije povezane sa imunim odgovorom čak i u odsustvu dokazivih virusnih antigena. U virusnom miokarditisu, identifikovan infektivni agens je prisutan u 10-100% slučajeva, prema različitim istraživanjima^{4,5,6,7,8,9}, ali kao najčešći uzrok se navode virusi, naročito iz grupe enterovirusa. Seroepidemiološke i molekularne studije povezuju Cocksackie virus B sa pojavom miokarditisa još od 1950-ih godina. Sojevi enterovirusa, kao što su Cocksackie virus B3 i B4, su dominantni virusi koji se kod pacijenata sa miokarditisom otkrivaju serološki ili direktnim molekularnim tehnikama kao što je reakcija lančane polimeraze (PCR) ili in situ hibridizacija.¹⁰ Dostupni podaci pokazuju da se miokarditis često javlja kada postoje epidemije virusnih infekcija, naročito respiratornih, gastrointestinalnih, i da je najčešća pojava u zimskom periodu. Nekoliko faktora

utiču na preciznije detektovanje agenasa, uključujući faze bolesti, metode koje se koriste za otkrivanje infektivnog agenasa, uzorak koji je analiziran (npr. srčano tkivo za endomiokardnu biopsiju [EMB], obdukcioni materijal, ili posredno iz seruma), količinu tkiva koja je na raspolaganju, i tumačenje rezultata.

Miokarditis povezan sa lekovima se histološki definiše kao hipersenzitivni miokarditis. Lekovi koji se povezuju sa miokarditisom su klozapin, penicilin, ampicilin, hidroklorotiazid, metildopa, i sulfonamidski lekovi. Objavljeno je da radioterapija i ubodi insekata mogu da dovedu do oštećenja srca. Toksični miokarditis uključuje oštećenja uzrokovana lekovima koja nisu posredovana preosetljivošću i koje ostaje i nakon prekida leka. To je takođe povezano sa kasnijim fazama upale miokarda koje su indukovane kateholaminima.

Miokarditis povezan sa bolestima vezivnog tkiva je prijavljen kod sistemskog eritematoznog lupusa, bolest mešanog vezivnog tkiva, reumatoidnog artritisa i u drugim stanjima. GCM- Miocarditis džinovskih ćelija se smatra idiopatskim.

Uobičajena je i pridružena upala perikarda. U većini slučajeva, ne postoji indikacija za endomiokardnu biopsiju (EMB), a dijagnoza se postavlja klinički.

Zahvaćenost miokarda je često difuzna, što daje visoku senzitivnost u EMB. U histološkim uzorku se obično otkriva nalaz limfocita, povremeno prikazujući eozinofiliju tipičnu za hipersenzitivni miokarditis. Gigantocelularni miokarditis (GCM) se takođe javlja u teškim slučajevima.

Neki slučajevi miokarditisa se odlikuju dugoročnom evolucijom ka kardiomiopatiji. U tih bolesnika, EMB ima nisku osjetljivost za otkrivanje upale. Prognoza je loša, a u nekim je slučajevima potrebna transplantacija srca. Nije neuobičajeno, da miokarditis koji pokazuje žarišni limfocitni proces vidi na obdukciji. U tim slučajevima, limfocitni miokarditis je opet najčešći histološki tip, ali hipersenzitivni miokarditis je također čest.

Laboratorijski testovi su nespecifični, a endomiokardna biopsija (EMB) ne sprovodi se u većini slučajeva. U studiji vojnih regruta gde su se koristile elektrokardiografske (ECG) promene, kliničke simptomi i povećanje srčanih enzima, procenjeno je da je godišnja incidenca bila oko 17 na 100.000 stanovnika.^{2,3} Nespecifični serumski markeri zapaljenja uključujući leukocite i C-reaktivni protein mogu biti povišeni u akutnom miokarditisu, ali normalne vrednosti ne isključuju mogućnost akutnog zapaljenskog procesa u miokardu kao što je slučaj kod našeg pacijenta. Srčani biomarkeri (troponini i kreatinkinaza) nisu dovoljno specifični ali mogu pomoći u potvrdi dijagnoze miokarditisa. Kod pacijenata sa akutnim miokarditisom serumske koncentracije troponina I i T su povišene češće u odnosu na miokardnu formu kreatinkinaze (CKMB), i imaju značajnu prognostičku vrednost kada su povišene.¹⁰ Troponin I ima visoku specifičnost (89%) ali ograničenu senzitivnost (34%) u postavljanju dijagnoze miokarditisa. Klinički i eksperimentalni podaci pokazali su da su povišene vrednosti srčanog troponina I su češće od povišenih vrednosti kreatin-kinaze MB kod pacijenata sa akutnim miokarditisom.¹¹

Kod svake sumnje na prisustvo miokarditisa treba izmeriti serumske vrednosti srčanih biomarkera. U

nekim istraživanjima je pokazano da kreatin-kinaza ili njena izoforma CK-MB nisu korisne za neinvazivnu procenu zbog niske prediktivne vrednosti za miokarditis. Lauer i sar. dokazali su u svom istraživanju da samo 28 od 80 pacijenata (35%) sa sumnjom na miokarditis ima povišene vrednosti troponina. Korišćenjem vrednosti troponina T u serumu sa graničnom vrednošću od 0.1 ng/mL, pokazali su da je senzitivnost za dokazivanje miokarditisa 53%, specifičnost 94%, pozitivna prediktivna vrednost 93%, i negativna prediktivna vrednost 56%.¹²

Ehokardiografski pregled je veoma bitan u postavljanju dijagnoze miokarditisa.

U ehokardiografskom prikazu levi ventrikul je uobičajeno normalne veličine ili blago dilatiran. Prisutni se segmentalni do višesegmentalni ispadi kinetike. U ranim stadijima fokalne upalne promene dovode do žarišnih nekroza i edema miokarda koji u kasnijim stadijumima mogu dovesti do globalnog zadebljanja zidova. Miokarditis može simulirati asimetričnu ili simetričnu hipertofiju miokarda. Pojačana ehogenost miokarda odraz je intersticijskog edema i infiltracije miocita. Fulminantni miokarditis kao što mu samo ime kaže, nastaje naglo sa izrazito teškom kliničkom slikom do kardiogenog šoka, sa ponekad dobrim ishodom. Levi ventrikul je uredne dijastolne imenzije (5.3 ± 0.9 cm) sa zadebljanim iv. septumom (1.2 ± 0.2 cm). Akutni miokarditis za razliku od toga po pravilu u početku prezentuje sa uvećanom dijastolnom dimenzijom levog ventrikula i urednim iv. septumom, međutim sa značajno lošijim oporavkom sistolne funkcije od fulminantnog miokarditisa. Veoma je značajno pitanje proširenja upalnog procesa i na desni ventrikul. Redukovanje kinetike ne samo levog već i desnog ventrikula je značajan predskazatelj loše prognoze bolesnika. Doppler ehokardiografijom registruju se smetnje dijastolne relaksacije miokarda i prolazna mitralna regurgitacija bez elemenata endokarditisa.¹³ Kardiovaskularne magnetska rezonancija (MRI) pokazuje obećavajuće naznake za dijagnostikovanje miokarditisa in vivo.^{14,15} i bez rizika koji postoje u vezi endomiokardne biopsije. Na primer, pokazalo da postoji korelacija između upale mišićnog tkiva i poremećaja regionalnih signala na CMR¹⁶. Perikardni izliv otkriven kardiovaskularnim MRI može poslužiti kao novi dijagnostički kriterijum za neinvazivnu dijagnostiku miokarditisa u bolesnika koji imaju kliničke simptome nedavnog početka i normalnu funkciju leve komore.

Makroskopski nalaz

Većina nalaza u slučajevima miokarditisa sa smrtnim ishodom su nespecifični i uključuju normalne ili proširene komore. Omekšavanje i bledilo komora mogu biti prisutni. Istovremeno perikardni izliv i perikarditis mogu biti prisutni u slučajevima virusnih ili bakterijskih miokarditisa. U kasnim fazama miokarditisa može se pokazati fibroza koja može biti bilo fokalna ili difuzna, ali je raspodela često slučajna, za razliku od subendokardijalne fibroze se obično pojavljuju u ishemiji.

Mikroskopski nalaz

Endomiokardna biopsija (EMB) je uopšte indikovana, ako postoji oštećenje srca; dakle, ne sprovodi se u većini sumnjivih slučajeva miokarditisa. EMB može biti opravdana ako se sumnja na gigantocelularni miokarditis (GCM) (isključiti sarkoidozu) i kada je neobjašnjen nedavni početak popuštanja srca. Zabeležena incidenca miokarditisa u biopsijama kod de novo nastalog srčanog popuštanja je 5-15%,^{17,18} iako je, prema jednoj studiji, 12% pacijenata s novo nastalim srčanim popuštanjem dobili kliničku dijagnozu miokarditisa.¹⁹

Dallas kriterijumi za biopsijom postavljenu dijagnozu miokarditisa utvrđeni su 1987. godine, sastoji se od nekroze i inflamacije miocita. Pozitivna biopsija, međutim, ne korelira sa kliničkim simptomima. Na primer, razlike između fulminantnog i hroničnog miokarditisa, koji je dijagnostikovao klinički i može odgovoriti na imunosupresivna terapija, može pokazati samo minimalnu upalu zbog uzimanja uzoraka. Standardni Dallas patološki kriterijumi za dijagnostikovanje akutnog miokarditisa često su kritikovani kao restriktivni i teško reproducibilni. U tumačenju je prisutna varijabilnost, i nedostatak prognostičkog značaja i niske osetljivosti. Ova ograničenja su dovela do razvoja alternativne patološke klasifikacije sa kriterijumima koji se oslanjaju na otkrivanje određenih ćelija – antigena za površinsku imunoperoksidazu kao i detekcije anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20, anti CD68. Ovi kriterijumi na koji se baziraju na protokolu bojenja imunoperoksidaze imaju veću osetljivost i mogu imati veću prognostičku vrednost. Kliničko patološki kriterijumi su na primer, veoma važni za razlikovanje fulminantnog limfocitnog miokarditisa od akutnog limfocitnog miokarditisa. Na osnovu ovih kriterijuma, fulminantni limfocitni miokarditis ima brz početak sa prodromalnim periodom od dve nedelje pre početka simptoma i hemodinamskog kolapsa i ima generalno dobru prognozu. Za razliku od njega akutni limfocitni miokarditis, koji često ima brz početak i ne dovodi do hemodinamskog kolapsa ali je čest uzrok smrti ili transplantacije srca. Takođe je poznato da ova dva oblika miokarditisa nisu tako česta, što je dobro, ali ne smemo da zaboravimo da ne postoji ponekad pozitivna korelacija između kliničkih kriterijuma bolesti i histopatoloških kriterijuma i prognoze²⁰. Trenutno, bilo koja hronična upala srca dobijena biopsijom za novo nastalo popuštanje srca smatra se dijagnozom miokarditisa. Upala zbog ishemije je glavna diferencijalna dijagnoza na autopsiji, pogotovo na periferiji infarkta, gdje difuzni intersticijski neurofilni infiltrat može biti prisutan. Karakteristike značajne za ishemiju povezane sa upalom uključuju subendokardnu lokaciju, veliki udeo neutrofila i opsežnu nekrozu u odnosu na upale i zonski nekrozu u slučaju nereperfuzijskih infarkta.

Iz svega može da se zaključi da akutni miokarditis može da se prezentuje različitim simptomatologijom i kliničkom slikom od strane kardiovaskularnog ali i drugih sistema (gastrointestinalni) i može da ima fatalan ishod.

Literatura:

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 779-92.
2. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113: 876-890.
3. Cooper LT. Myocarditis. *NEJM*. 2009; 360: 1526-38.
4. Archard LC, Richardson PJ, Olsen EG, Dubowitz V, Sewry C, Bowles NE. The role of Coxsackie B viruses in the pathogenesis of myocarditis, dilated cardiomyopathy and inflammatory muscle disease. *Biochem Soc Symp*. 1987. 53:51-62.
5. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation*. 1990 Jul. 82(1):8-16.
6. Nagai N, Ogura R, Seki A, Kajiyama M, Masumoto H, Sasaki M. Cardiac rescue of an infant with fulminant myocarditis using extracorporeal membrane oxygenation. *Jpn Circ J*. 1996 Sep. 60(9):699-702.
7. Ueno H, Yokota Y, Shiotani H, et al. Significance of detection of enterovirus RNA in myocardial tissues by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Int J Cardiol*. 1995 Sep. 51(2):157-64.
8. Winters GL, Costanzo-Nordin MR. Pathological findings in 2300 consecutive endomyocardial biopsies. *Mod Pathol*. 1991 Jul. 4(4):441-8.
9. Guarner J, Bhatnagar J, Shieh WJ, et al. Histopathologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction assays in the study of cases with fatal sporadic myocarditis. *Hum Pathol*. 2007 Sep. 38(9):1412-9.
10. Liu PP, Mason JW. Advances in understanding myocarditis. *Circulation*. 2001; 104: 1076-1082.
11. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 779-92.
12. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113: 876-890
13. Vjeran Nikolić, C-Heitzler, Marin Pavlov, Zdravko Babić, Nikola Bulj: Myocarditis. *Kardio list*. 2008;3(4-5):35.

Imaging tehnike ehokardiografija i magnetna rezonanca srca u dijagnostici akutnog miokarditisa

Milan Pavlović, Vladimir Stojanović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak

Kod postojanja sumnje na miokarditis neophodno je proceniti funkciju leve komore. Ehokardiografija je dijagnostička metoda prvog izbora, bezbedna je i pouzdana, i široko je dostupna. Ehokardiografski pregled se može se brzo uraditi pored bolesničke postelje i ponavljati po potrebi, u praćenju toka bolesti. Kod bolesnika sa akutnim miokarditisom kod kojih dođe do pojave srčane insuficijencije i akutne kardiomiopatije, najčešći ehokardiografski nalaz je izmenjen oblik leve komore, sa naglašenom sferičnom formom, uz redukovanu sistolnu funkciju. Leva komora može dilatirana, ali se češće ne nalazi povećana leva komora, ukoliko se disfunkcija miokarda brzo razvija. Regionalni poremećaji motiliteta leve komore se nalaze kod bolesnika sa akutnim miokarditisom, i mogu nalikovati segmentnim poremećajima kontraktilnosti u sklopu koronarne bolesti. Disfunkcija desne komore se ređe nalazi u akutnom miokarditisu, ali predstavlja nepovoljan prognostički znak. Ehokardiografija je pouzdana metoda za procenu zahvatanja perikarda u akutnom perimiokarditisu. Najčešće se nalazi manji perikardni izliv.

U poslednje vreme je magnetna rezonanca srca postala dijagnostička metoda izbora, u tercijalnim centrima, u proceni bolesnika sa akutnim miokarditisom. Dijagnostika akutnog miokarditisa predstavlja jedan od češćih razloga (oko trećina pregleda) indikovanja magnetne rezonance srca u evropskim centrima. Tehnikom magnetne rezonance se mogu dobiti uzdužni i poprečni preseki srca, kao i metodom ehokardiografije i vizualizovati svi segmenti leve komore. Cine tehnika omogućava procenu regionalne i globalne kontraktilne funkcije komora kao i ispitivanje funkcije srčanih. Moguće je određivanje volumena leve komore u sistoli i diastoli i kvantifikacija mase miokarda i sistolne funkcije komore. Vrlo je značajno ispitivanje kontraktilne funkcije miokarda u postavljanju dijagnoze akutnog miokarditisa, a takođe i u određivanju lečenja bolesnika.

Ključne reči akutni miokarditis, dilatantna kardiomiopatija, ehokardiografija, magnetna rezonanca srca

Akutni miokarditis može imati različito kliničko ispoljavanje i prezentovati se kao akutni bol u grudima, akutna kardiomiopatija i srčana insuficijencija, blok intrakardijalnog provođenja, poremećaji srčanog ritma i nagla srčana smrt. Varijabilna je i težina kliničke slike od asimptomatskog ispoljavanja do teške kliničke prezentacije fulminantnog miokarditisa. Za postavljanje definitivne dijagnoze miokarditisa je potrebna histološka i histohemijska potvrda analize uzoraka endomiokardne biopsije. U kliničkoj praksi se dijagnoza akutnog miokarditisa najčešće postavlja na osnovu postojanja udruženosti pozitivnih nalaza kliničke prezentacije, elektrokardiografije, biohemijskih markera miokardne nekroze, inflamacije i imunoloških testova, i nalaza imaging tehnika ehokardiografije i magnetne rezonance srca.

Ehokardiografija

Kod postojanja sumnje na miokarditis neophodno je proceniti funkciju leve komore. Ehokardiografija je

dijagnostička metoda prvog izbora, bezbedna je i pouzdana, i široko je dostupna. Ehokardiografski pregled se može se brzo uraditi pored bolesničke postelje i ponavljati po potrebi, u praćenju toka bolesti. Pregled omogućava procenu dimenzija srčanih šupljina, debljine miokarda komora, kao i ocenu regionalne i globalne sistolne funkcije komora.

Kod bolesnika sa akutnim miokarditisom kod kojih dođe do pojave srčane insuficijencije i akutne kardiomiopatije, najčešći ehokardiografski nalaz je izmenjen oblik leve komore, sa naglašenom sferičnom formom, uz redukovanu sistolnu funkciju. Leva komora može dilatirana, ali se češće ne nalazi povećana leva komora, ukoliko se disfunkcija miokarda brzo razvija. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom u sklopu fulminantnog miokarditisa po pravilu nemaju dilatiranu levu komoru, ali se nalazi difuzno redukovana kontraktilna funkcija miokarda sa izraženo redukovanom globalnom sistolnom funkcijom. Debljina zida leve komore može biti povećana zbog edema i inflamacije miokarda.

Regionalni poremećaji motiliteta leve komore se nalaze u 35–70% bolesnika sa akutnim miokarditisom¹, i mogu nalikovati segmentnim poremećajima kontraktilnosti u sklopu koronarne bolesti. Poremećaji segmentnog motiliteta komore mogu biti različitog stepena od hipokinezije, akinezije do diskinezije. Obzirom da ovi bolesnici često imaju i bol u grudima, kao i porast enzima miokardne nekroze troponina, pojava regionalnog poremećaja kontraktilnosti leve komore može predstavljati dijagnostički problem u diferencijaciji miokarditisa i infarta miokarda.

Ne postoje specifični ehokardiografski znaci za dijagnostikovanje miokarditisa. Saopštavan je nalaz hiperehogenosti zahvaćenog miokarda kao i postoljanje heterogenosti intenziteta ultrazvučnog signala, uz povećanje debljine zida leve komore, u sklopu inflamacije i edema miokarda. Tranzitorno povećanje debljine zida leve komore je nalaženo u 88% bolesnika sa akutnim miokarditisom¹, a sa povlačenjem inflamacije miokrada je saopštavano smanjenje debljine zida komore. U nekim slučajevima nalaz u akutnom miokarditisu može nalikovati simetričnoj ili asimetričnoj hipertrofičnoj kardiomiopatiji. Nekada se može naći i restriktivna fiziologija punjenja leve komore u dijastoli. U poslednje vreme nove tehnike ispitivanja dijastolne funkcije leve komore i procene regionalnog strain rate, kao i tkivna karakterizacija su povećali specifičnost ehokardiografije u dijagnostici miokarditisa. Ove metode ipak ne omogućavaju sasvim pouzdanu diferencijaciju akutnog miokarditisa od neinflamatorne dilatantne kardiomiopatije. U ehokardiografskoj proceni bolesnika sa miokarditisom se može koristiti i ispitivanje kontratilne rezerve leve komore korišćenjem dobutamina.

Fulminatni miokarditis ima bržu progresiju i prezentuje se izraženom srčanom insuficijencijom. Ipak uz optimalne mere lečenja je moguće postići oporavak, u velikom procentu bolesnika, sa dobrom dugoročnom prognozom. Bolesnici sa fulminantnim miokarditisom po pravilu nemaju dilataciju leve komore u ranoj fazi bolesti, ali ispoljavaju teško narušenu sistolnu funkciju. Često se nalazi povećanje debljine miokarda, posebno intraventrikularnog septuma, u sklopu inflamacije i edema.

Ehokardiografski pregled omogućava detekciju tromba u levoj komori. Disfunkcija desne komore se ređe nalazi u akutnom miokarditisu, ali predstavlja nepovoljan prognostički znak. Ehokardiografija je pouzdana metoda za procenu zahvatanja perikarda u akutnom perimiokarditisu. Najčešće se nalazi manji perikardni izliv.

Magnetna rezonanca srca

U poslednje vreme je magnetna rezonanca srca (CMR) postala dijagnostička metoda izbora, u tercijalnim centrima, u proceni bolesnika sa akutnim miokarditisom. Dijagnostika akutnog miokarditisa predstavlja jedan od češćih razloga (oko trećina pregleda) indikovanja magnetne rezonance srca u evropskim centrima². Ova neinvazivna metoda se smatra zlatnim standardom u kvantitativnoj proceni sistolne funkcije leve komore. Tehnikom magnetne rezonance se mogu dobiti uzdužni i poprečni preseki srca, kao i metodom ehokardiografije i vizualizovati svi segmenti leve komore. Cine tehnika

omogućava procenu regionalne i globalne kontraktilne funkcije komora kao i ispitivanje funkcije srčanih zalista-ka i izvodi se korišćenjem SSFP -bright blood protokola. Moguće je određivanje volumena leve komore u sistoli i dijastoli i kvantifikacija mase miokarda i sistolne funkcije komore. Vrlo je značajno ispitivanje kontraktilne funkcije miokarda u postavljanju dijagnoze akutnog miokarditisa, a takođe i u određivanju lečenja bolesnika. Magnetna rezonanca srca omogućava pouzdanu procenu funkcije desne komore i nalaz disfunkcije desne komore ukazuje na lošiji klinički ishod bolesti, u smislu neophodnosti izvođenja transplantacije srca ili mortaliteta, kao i nepovoljniju prognozu bolesnika.

U akutnoj fazi miokarditisa se nalaz akutne kardiomiopatije prezentuje tehnikom magnetne rezonancije srca najčešće normalnim ili lako povećanim volumenom leve komore i smanjenom sistolnom funkcijom komore. Ređe se nalazi izraženija dilatacija leve komore. Magnetna rezonanca srca je jedina metoda neinvazivnog imaging-a koja omogućava pouzdaniju procenu postojanja edema miokarda, u sklopu inflamacije srčanog mišića. Korisna tehnika CMR pregleda u proceni edema miokarda je T2 spin echo protokol, koji edem i inflamaciju miokarda prezentuje povećanjem intenziteta signala u miokardu, sa svetlijim izgledom edematoznog regiona miokarda zida komore (Slika 1). Distribucija inflamatornih promena u miokardu se u akutnom miokarditisu razlikuje u odnosu na nalaz u infarktu miokarda. Edem miokarda u akutnom miokarditisu se češće lokalizuje u epikardnom i medijalnom sloju zida komore i svetlija polja, sa povećanim intenzitetom signala, su nepravilnog oblika i razbacana (patchy distribucija). Pogodniji su poprečni preseki leve komore za procenu postojanja edema miokarda, u bazalnom medijalnom i apikalnom nivou komore, zbog manjeg prisustva tkivnih artefakata i tehnički korektnijeg nalaza, i dobar kvalitet slike se može postići u preko 80% bolesnika. U infarktu miokarda su promene češće lokalizovane u endokardnom sloju zida komore, imaju kompaktniji, segmentni izgled i odgovaraju teritoriji miokarda vakularizovanoj infarktnom arterijom. Transmuralni infarkt se karakteriše segmentnom distribucijom promena miokarda i zahvatanjem čitave debljine zida komore, u regionu vaskularizovanom infarktnom arterijom.

Druga značajna CMR tehnika pregleda u proceni edema i nekroze miokarda u akutnom miokarditisu, T1 spin echo (black blood) LGE, sa kasnim pojačanjem signala, se izvodi korišćenjem kontrastnog sredstva gadolinijuma. Desetak minuta nakon intravenske apikacije se gadolinijum vezuje za inflamirane regione miokarda, zahvaćene edemom i nekrozom. Može se uraditi kvantitativna procena i odrediti ekstenzivnost zahvatanja miokarda komora inflamatornim procesom. Nađeno je da se izraženije inflamatorne promene sa ekstenzivnijom nekrozom miokarda nalaze češće kod mlađih bolesnika i više u muškoj populaciji, i ovo se dovodi u vezu sa većim stepenom aktivacije imunog odgovora kod ovih bolesnika. Dobro je uraditi oba CMR protokola, kako bi se povećala senzitivnost i specifičnost ispitivanja edema i inflamacije miokarda, i poboljšala dijagnostika akutnog miokarditisa³.

Edem miokarda je izraženiji u akutnoj fazi miokarditisa i smanjuje se u toku procesa oporavka. Ponavljanjem

CMR pregleda sa korišćenjem kontrasta moguća je procena učinaka lečenja miokarditisa a takođe i diferencijacija reverzibilnog edema miokarda od nekroze miokarda i ireverzibilnog oštećenja zida komore. Nalaz nekroze ili ožiljka miokarda i ekstenzivnost ireverzibilnih promena, LGE tehnikom, korisni su u proceni prognoze bolesnika i kliničkog ishoda bolesti^{4,5}. Obzirom na dinamiku procesa inflamacije u akutnoj fazi miokarditisa i prisustvo izražnijeg edema miokarda u toku ograničenog vremenskog perioda, preporučuje se da se pregled magnetne rezonance srca uradi rano, unutar dve nedelje od početka simptoma miokarditisa. Indikacija za izvođenje magnetne rezonance se postavlja na osnovu nalaza povećanja vrednosti enzima miokardne nekroze troponina, i detekcije akutne kardiomiopatije ehokardiografskim pregledom⁶. Magnetna rezonanca srca predstavlja danas zlatni standard u oblasti neinvazivnih imaging tehnika u diferencijaciji inflamatorne od neinfalatorne dilatantne kardiomiopatije.

Magnetna rezonanca srca je neinvazivna imaging tehnika koja pruža najveću pouzdanost u karakterizaciji histoloških promena srčanog mišića u akutnom miokarditisu. Kod planiranja endomiokardne biopsije nalaz CMR omogućava izbor lokalizacije uzimanja uzorka miokarda. Predhodno se procenjuje ekstenzivnost inflamatornih promena miokarda i distribucija regiona leve komore zahvaćenih inflamacijom, sa kojih se uzimju uzorci za histološku i histohemijsku obradu. Na ovaj način se povećava senzitivnost detekcije akutnog miokarditisa. Magnetna rezonanca srca je pouzdana metoda u proceni zahvatanja perikarda u akutnom miokarditisu. Često se kod ovih bolesnika nalazi mali perikardni izliv i retko efuzija ima hemodinamski značaj. Kod bolesnika

sa perimiokarditisom, gde dominiraju inflamatorne promene na srčanom mišiću, nalaz perikardnog izliva obično nema neki prognostički značaj.

Tehnike imaginga nuklearne medicine se takođe mogu koristiti u ispitivanju bolesnika sa akutnim miokarditisom. Veći značaj ima pozitron emisijna tomografija (PET) i analiza postojanja disocijacije perfuzije i metabolizma miokarda. PET ispitivanje ima poseban značaj kod postojanja sumnje na srčanu sarkoiidozu.

Literatura

1. Skouri H, Dec W, Friedrich M, and Cooper L: Noninvasive Imaging in Myocarditis. JACC 2006; 48: 2085–93
2. Friedrich M, Marcotte F: Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Myocarditis Circ Cardiovasc Imaging. 2013; 6:833–839
3. Friedrich M, Sechtem U et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. JACC 2009; 53,1475–87
4. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med. 2009;360:1526–1538.
5. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012;59:779–792.
6. Friedrich MG, Larose E, Patton D, Dick A, Merchant N, Paterson I; Canadian Society for CMR. Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (CanSCMR) recommendations for cardiovascular magnetic resonance image analysis and reporting. Can J Cardiol. 2013;29:260–265.
7. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, Knight C, Davies C, Deaner A, Sheaf M, Baithun S, Petersen S, Wragg A, Jain A, Westwood M, Mills P, Mathur A, Mohiddin SA. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. Heart. 2011;97:1312–1318.

Abstract

Imaging modalities echocardiography and cardiac magnetic resonance in diagnostics of acute myocarditis

Milan Pavlović, Vladimir Stojanović

Clinic for Cardiovascular diseases, Clinical Center Niš

The most common echocardiographic patterns of acute myocarditis are dilated and hypertrophic cardiomyopathy. Segmental wall motion abnormalities (hypokinesia, akinesia, and dyskinesia) that can simulate acute myocardial infarction are quite common. The LV is typically normal-sized or mildly dilated in patients with acute heart failure. In early stages, focal inflammation leads to local cell necrosis and tissue edema, often before global LV dilatation or dysfunction are evident. Increased sphericity and LV volume occur in acute, active myocarditis. Echocardiography is useful for detecting LV thrombus and pericardial effusion. Transient increases in LV wall thickness have been reported. Right ventricular function is an independent predictor of death or cardiac transplantation in acute myocarditis.

During the recent decade Cardiovascular Magnetic Resonance has become the diagnostic tool of choice in tertiary care centers for patients with evidence for acute nonischemic myocardial injury. Suspected myocarditis is one of the most frequent indications for CMR scans and, in Europe, represents about one third of CMR referrals. CMR allows for targeting several features of myocarditis inflammatory hyperemia and edema, necrosis/scar, contractile dysfunction, and accompanying pericardial effusion. Although systolic dysfunction is not always present and also is not specific to inflammatory causes, knowledge about left ventricular and right ventricular function is important for clinical decision making CMR is the only imaging modality that allows for assessing myocardial edema, a feature of inflammation. Studies of edema-sensitive CMR protocols during the course of myocarditis have confirmed that edema imaging is mostly useful in clinically acute settings, during the first 7–14 days of the disease. The extent of myocardial edema may be less in patients with chronic mild myocarditis.

Key words: acute myocarditis, dilated cardiomyopathy, echocardiography, cardiac magnetic resonance

Antimikrobna terapija infektivnog endokarditisa

Jozef Glasnović, Sonja Dakić, Milan Pavlović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak

Antibiotici predstavljaju osnov lečenja bakterijskog endokarditisa. Do otkrivanja i primene antibiotika smrtnost od ove bolesti bila je 100%, a sa primenom antibiotika mortalitet je smanjen na ispod 30%. Antibiotikom terapijom vrši se eradicacija svih mikroba iz vegetacija. Antibiotik koji se primenjuje mora biti baktericidni agens, u skladu sa antibiogramom, da se primenjuje u maksimalnoj dozi, da ima sposobnost penetracije u vegetaciju i da se primenjuje dovoljno dugo. Kod vitalno ugroženih bolesnika treba započeti primenu antibiotika odmah po uzimanju hemokultura, a kod lakših bolesnika sačekati nalaz hemokultura i antibiogram. Ovakvi bolesnici se leče u jedinicama intenzivne nege i treba da budu pod stalnom opservacijom. Kod bolesnika koji su dobro reagovali na inicijalno lečenje, ukoliko nisu febrilni i nemaju komplikacije, treba razmotriti mogućnost nastavka lečenja u kućnim uslovima. Eradicacija lečenja se verifikuje hemokulturama, 2-8 nedelja nakon završenog antibiotskog lečenja.

Ključne reči antibiotici, bakterijski endokarditis.

Antibiotici su jedinjenja nastala kao metabološki proizvod različitih mikroorganizama, ili farmakološki agensi nastali polusintetskim ili sintetskim putem, koja imaju sposobnost da spreče rast drugih mikroorganizama ili da ih potpuno unište (bakteriostatski ili baktericidni efekat). Oni imaju selektivnu toksičnost, relativnu bezbednost po domaćina i strukturnu stabilnost da u telu ostanu dovoljno dugo da proizvedu željene efekte.

Do pronalaska i primene antibiotika smrtnost od infektivnog endokarditisa (IE) je bila 100%, a sa primenom antibiotika preživljavanje je preko 65%, dok je u kombinaciji sa hirurzijom i preko 80%.¹⁻⁷

Antibiotskom terapijom vrši se eradicacija svih mikroorganizama iz vegetacija, te stoga antibiotik u terapiji IE mora biti baktericidni agens, da ima sposobnost penetracije u vegetaciju, da se dovoljno dugo primenjuje u gotovo maksimalnoj baktericidnoj koncentraciji do potpune sterilizacije vegetacija.¹⁻⁷

Terapija antibiotikom može biti *empirijska*, pre identifikacije uzročnika ili na osnovu *antibiograma*. Kod vitalno ugroženih bolesnika primena antibiotika mora se započeti neposredno po uzimanju hemokultura, a kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa suspektim IE brzo uvođenje antibiotika ne prevenira kasnu pojavu komplikacija, te je bolje na kratko odložiti antibiotsku terapiju, dok se ne dobiju inicijalni rezultati hemokultura, pa ukoliko nisu pozitivni moguće ih je ponoviti.⁸⁻¹⁰

Određivanje *serumske koncentracije antibiotika* je korisno u cilju pravilnog doziranja leka, kao i sprečavanja njegovih toksičnih efekata, naročito kada su u pitanju vankomicin i aminoglikozidi. Aminoglikozidi imaju sinergističko baktericidno dejstvo sa inhibitorima ćelijskog

zida (β -laktamima i glikopeptidima), a i korisni su jer skraćuju vreme trajanja antibiotske terapije.⁸⁻¹⁰

Jedna od glavnih prepreka za baktericidno dejstvo antibiotika je **bakterijska tolerancija na antibiotik**. Tolerantni mikrobi nisu rezistentni na antibiotik, oni su i dalje osetljivi na antibiotik, ali na rastuću inhibicijsku dozu leka. Sporo rastući i uspavani mikrobi pokazuju fenotipsku toleranciju prema većini antibiotika, te zbog toga postoji opravdanost za produžavanjem antibiotske terapije, kako bi se potpuno sterilisale inficirane valvule i drugi materijal.⁸⁻¹⁰

Lečenje IE veštačke valvule (PVE) bi trebalo da traje duže (6 nedelja) od IE native valvule (NVE) koje traje od 2 do 6 nedelja. Principi lečenja su slični, osim kod stafilokoknog PVE kada terapijski režim podrazumeva i primenu rifampina. Kada je potrebna zamena native valvule veštačkom, tokom trajanja antibiotske terapije, postoperativno se nastavlja antibiotski režim koji je započet za NVE, a trajanje terapije podrazumeva period od prvog dana efektivne antibiotske terapije a ne od dana hirurije. Nakon operacije, nova puna kura lečenja se preporučuje samo ukoliko su kulture valvula pozitivne, a izbor antibiotika se zasniva na osetljivosti bakterija koje su posledenje izolovane.¹⁰

Praćenje i procena efekta antibiotskog lečenja vrši se svakodnevnim kliničkim pregledom, laboratorijskim ispitivanjima i ponavljanim hemokulturama u prvim danima lečenja.

Eradicacija lečenja se verifikuje hemokulturama 2-8 nedelja nakon završenog antibiotskog lečenja. Kod bolesnika, kod kojih posle lečenja dođe do novog povišenja telesne temperature, bez odlaganja treba ponovo uzeti hemokulture.

Bolesnike sa IE u principu treba lečiti u bolničkim uslovima, u jedinicama intenzivne nege, a po mogućstvu i u centrima koji imaju kardiohirurgiju zbog mogućih iznenadnih komplikacija. Kod bolesnika koji su dobro reagovali na inicijalno lečenje, a koji nemaju povišenu telesnu temperaturu ili komplikacije, može se razmotriti lečenje u kućnim uslovima.

Prognoza IE zavisi od četiri glavna faktora: *karakteristika pacijenata, prisustva kardijalnih i nekardijalnih komplikacija, vrste mikroorganizma i ehokardiografskog nalaza*.^{1,2,3} Neki prediktori lošeg ishoda lečenja kod bolesnika sa IE dati su u Tabeli 1.

Tabela 1. Prediktori lošeg ishoda kod IE

Osobine pacijenata • Starije životno doba • IE veštačke valvule • Insulin zavistan dijabetes • Komorbiditeti (tj. slabost, prethodna kardiovaskularna, bubrežna ili plućna oboljenja)
Prisustvo komplikacija IE • Srčana insuficijencija • Bubrežna insuficijencija • Šlog • Septički šok • Perianularne komplikacije
Mikroorganizmi • S.aureus • Gljivice • Gram-negativni bacili
Ehokardiografski nalazi • Perianularne komplikacije • Značajna regurgitacija levostranih valvula • Niska ejakciona frakcija leve komore • Plućna hipertenzija • Velike vegetacije • Teška disfunkcija proteze • Prevrneno zatvaranje mitralne valvule i drugi znaci povećanog dijastolnog pritiska

Nove preporuke *Evropskog udruženja kardiologa* (2015) za lečenje pacijenata sa IE odnose se na sledeća razmatranja:

- Primena aminoglikozida se više ne preporučuje u stafilokoknom NVE, jer klinički benefit nije dokazan, a postoji povećani rizik od bubrežne toksičnosti. Kada su indikovani, treba ih davati u jednoj dozi da bi se redukovala nefrotoksičnost.¹¹⁻¹²
- Rifampin jedino treba primenjivati kod PVE, i to 3 - 5 dana nakon efektivne antibiotske terapije, jer postoji verovatnoća antagonističkog dejstva sa antibioticima na replikaciju bakterije, a sinergizam je viđen u dejstvu protiv uspavanih mikroba kod PVE.¹³⁻¹⁴
- Daptomicin i fosfomicin se preporučuju u terapiji stafilokoknog IE, a netilmicin u terapiji IE izazvanog oralnim i digestivnim sojevima streptokoka, ali se razmatraju kao alternativna terapija u ovim preporukama jer nisu dostupni u evropskim zemljama. Kada se daje daptomicin, mora se davati u visokim dozama (preko 10 mg/kg TT jednom dnevno), i u kombinaciji sa drugim antibioticima da bi se povećala aktivnost i izbegao razvoj rezistencije.¹⁵⁻¹⁶
- Optimalna empirijska terapija za stafilokokni IE je još uvek predmet debate.¹⁷

Antibiotska terapija IE u zavisnosti od uzročnika

Ukoliko je potrebno, lečenje IE treba započeti odmah. Pre započinjanja antibiotske terapije potrebno je uraditi tri kompleta hemokulture od razmaku od 30 minuta, a empirijski izbor antibiotika će zavisiti od nekoliko faktora:

- Da li je pacijent prethodno bio na antibiotskoj terapiji ili ne;
- Da li je infekcija zahvatila nativnu ili veštačku valvulu (i kada je izvršena operacija);
- Poznavanje lokalne epidemiološke situacije;
- Primena kloksacilina/cefazolina je povezana sa nižim mortalitetom u odnosu na druge β-laktame, uključujući amoksicilin/klavulonska kiselina ili ampicilin/sulbaktam i vankomicin za empirijsku terapiju meticilin-senzitivne *Staphylococcus aureus* (MSSA) bakterijemije/endokarditisa. (18,19)

U Tabeli 2 su dati predloženi režimi za početno empirijsko lečenje IE.

Tabela 2. Predloženi režimi za početno empirijsko lečenje IE

Antibiotik	Doziranje	Klasa	Nivo	Komentar
NVE ili PVE (12 meseci nakon hirurgije) stečen u životnoj sredini				
Ampicilin sa (Flu)cloxacilin ili Oxacilin i Gentamicin	12 g/dan i.v. u 4-6 doza 12 g/dan i.v. u 4-6 doza 3 mg/kg/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	Ila	C	Kod pacijenata sa IE sa negativnim hemokulturama treba konsultovati infektologa
Vankomicin ili Gentamicin	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi	IIb	C	Za pacijente koji su alergični na penicilin
Rani PVE (12 meseci od hirurgije) nosocomialni ili ne-nosocomialni udružen sa zdravstvenim negom				
Vanomycin sa Gentamicin i Rifampin	30 mg/kg/dan i.v. dve doze 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi 900-1200 mg i.v ili per os u 2-3 doze	IIb	C	Rifampin se jedino preporučuje kod PVE i treba ga započeti 3-5 dana nakon terapije Gentamicinom i Vankomicinom*

*Kod NVE drženog sa zdravstvenom negom, neki eksperti preporučuju na početku (kada je prevalenca MRSA 5%) kombinaciju Cloxacilin-a i Vankomicina dok se ne izluje S.aureus.

Antibiotska terapija IE izazvanog oralnim streptokokama i grupom D Streptokoka

Kod sojeva potpuno osjetljivih na penicilin (MIC 0,125 mg/L), očekuje se da izlječenje bude preko 95%. Primenjuje se standardno četvonedeljno lečenje, ili dvonedeljno u kombinaciji sa aminoglikozidima. Kod bolesnika koji su alergični na β -laktame primenjuje se vankomicin. Kao alternativa vankomicinu, može se primeniti teikoplanin u maksimalnoj dozi (6 mg/kgTT/12h tri dana, a zatim 6–10 mg/kgTT na dan). Ovde je potrebna inicijalno visoka doza, jer se lek u visokom procentu vezuje za serumske proteine i polako prodire u vegetacije.²⁰⁻²⁷ Preporučeni režimi kod penicilin-osetljivih streptokoka su dati u Tabeli 3, a kod pacijenata alergičnih na penicilin (sa IE izazvanim oralnim streptokokama ili grupom S.bovis) u Tabeli 4.

Tabela 4. Terapija IE izazvanog oralnim streptokokama ili grupom S.bovis, kod pacijenata alergičnih na penicilin

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Vanko-mycin	30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 doze Pedijatrijske doze: Vankomicin 40 mg/kg/dan i.v. ili u 2-3 podeljene doze	4	I	C	6-nedeljna terapija se preporučuje kod PVE

Tabela 3. Antibotska terapija IE izazvanog oralnim streptokokama ili S.bovis grupom

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Sojevi osjetljivi na penicilin (MIC 0.125 mg/L) oralni ili digestivni streptokoki					
Standardna terapija u trajanju od 4 nedelje					
Penicilin G ili Amoxicilin ili Cefriaxon	12-18 miliona IU/dan i.v. kontinuirano ili u 4-6 doza 100-200mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza 2g/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi Pedijatrijske doze: Penicilin G 200000 IU/kgTT i.v./ 4-6 doza Amoksicilin 300 mg/kg/dan i.v./4-6 doza Ceftriakson 100 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi	4	I	B	Preferira se za pacijente 65 godina ili za pacijente sa narušenom bubrežnom ili funkcijom VIII kranijalnog nerva
	4	I	B		
	4	I	B		
				Za PVE se preporučuje 6-nedeljni režim	
Standardna terapija u trajanju od 2 nedelje					
Penicilin G ili Amoxicilin ili Cefriaxon sa Gentamicin ili Netilmicinom*	12-18 miliona IU/dan i.v. kontinuirano ili u 4-6 doza 100-200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 2g/dan i.v./i.m. u jednoj dozi 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi 4-5 mg/kg/dan i.v. u jednoj dozi Pedijatrijske doze: Penicilin G, Amoxicilin i Ceftriakson Gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u jednoj dozi ili u 3 podeljene doze	2	I	B	Preporučuje se samo kod NVE pacijenata bez komplikacija sa normalnom bubrežnom funkcijom.
	2	I	B		
	2	I	B		
	2	I	B		
	2	I	B		

*Netilmicin nije dostupan u svim Evropskim zemljama

Antibiotska terapija IE izazvanog sojevima streptokoka otpornim na penicilin

Sojevi su klasifikovani kao relativno rezistentni (MIC 0,125 - 2,0 mg/L) i potpuno rezistentni sojevi (MIC 2,0 mg/L) a neke preporuke uzimaju MIC preko 0,5 mg/L kao potpunu rezistenciju. U slučaju penicilin-rezistentnih streptokoka, terapija aminoglikozidima mora trajati najmanje 2 nedelje, a kratkotrajni terapijski režimi nisu preporučljivi.²⁰⁻²¹ Za visoko rezistentne sojeve (MIC 4,0 mg/L) lek izbora može biti vancomicin.²⁸⁻³² Preporučeni režimi lečenja sažeti su u Tabeli 5.

Terapija IE izazvanog Streptococcus-om pneumoniae i β-hemolitičkim streptokokom - grupe A,B,C i G

Streptococcus pneumoniae je redak uzročnik IE, i u 30% slučajeva je povezan sa meningitisom. Lečenje IE izazvanog penicilin-osetljivim sojevima (MIC 0.06 mg/L) je slično lečenju IE uzrokovanog oralnim streptokokama (sa izuzećem dvonedeljnog kratkotrajnog režima), što važi i za sojeve koji su delimično (MIC 0,125- 2,0 mg/L) ili potpuno rezistentni na penicilin (MIC 4 mg/L), ukoliko nema meningitisa. Neki autori predlažu visoke doze cefalosporina ili vancomicina (MIC 1 mg/L).³³⁻³⁶

U slučajevima IE sa meningitisom, penicilin ne treba primenjivati jer slabo prodire u cerebrospinalnu tečnost. Potrebno ga je zameniti ceftriaksonom ili cefotaksimom, samostalno ili u kombinaciji sa vankomicinom.

IE izazvan sojevima A,B,C i G (uključujući i Streptococcus anginosus grupu) je relativno redak, a antibiotsko lečenje je slično onom kod oralnih streptokoka, osim što se kratkoročna terapija ne preporučuje, a gentamicin treba da se daje 2 nedelje. IE izazvan ovim uzročnikom često je udružen sa apscesima i može zahtevati dodatnu hirurgiju.³⁵

Smrtnost IE izazvanog Streptokokom grupe B je veoma visoka, te se zato preporučuje lečenje u kombinaciji sa kardiohirurgijom.

Grupa A streptoka je osetljiva na penicilin, dok druge grupe mogu pokazivati rezistenciju.³³⁻³⁶

Lečenje IE izazvanog nutritivnim varijantama streptokoka

One dovode do IE sa protražovanim tokom, koji je povezan sa većim stepenom komplikacija i neuspešnim lečenjem. Preporuke za lečenje uljučuju penicilin G, ceftriakson ili vankomicin tokom 6 nedelja, u kombinaciji sa aminoglikozidima tokom prve dve nedelje. (37,38)

Terapija Staphylococcus aureus i koagulaza-negativnog stafilokoknog IE

Stafilococcus aureus je odgovoran za akutni i destruktivni IE, dok koagulaza-negativni sojevi stafilokoka (CoNS) uzrokuju protražovanu infekciju valvula. Terapijska šema se razlikuje u zavisnosti od toga da li se radi o meticilin-rezistentnom ili meticilin-osetljivom soju, CoNS nativne ili veštačke valvule. Od značaja je podatak da se više ne preporučuje dodatak aminoglikozida kod stafilokoknog IE nativne valvule, zbog velike bubrežne toksičnosti.¹⁷

Tabela 6 rezimira preporuke lečenja stafilokoknog NVE.

Kod IE desnog srca, bez komplikacija, može se primeniti kratkoročna (dvonedeljna) terapija uz oralni antibiotik. Taj režim se ne može primeniti na stafilokokni IE levog srca. Kod osoba sa MSSA IE koji su alergični na penicilin, ukoliko su stabilni preporučuje se penicilin desenzitacija, jer je vankomicin inferioran u odnosu na β-laktame. Ako se β-laktami ne mogu dati, treba dati daptomicin (ako je dostupan) u kombinaciji sa nekim drugim antistafilokoknim antibiotikom. Neki autori kao alternativu preporučuju kombinaciju visokih doza kotrimoksazola sa klindamicinom.³⁹⁻⁴⁴

PVE izazvan S.aureusom, nosi visok rizik od mortaliteta (preko 45%) i često zahteva ranu zamenu valvule. Ostale karakteristike antibiotske terapije ovog IE su: ukupna dužina terapije, produženo dodatno korišćenje aminoglikozida i dodavanje rifampina nakon tri do pet dana efektivne antibiotske terapije, kada više ne postoji bakteriemija. Ovakav način primene podržan je činjenicom da postoji antagonistički efekat pri kombinaciji antibiotika sa rifampinom na replikujuće bakterije, a sinergistički efekat na uspravane mikroorganizme u biofilmovima veštačke valvule. Iako je nizak nivo dokaza, dodavanje rifampina stafilokoknom PVE je standard, iako može biti udružen sa rezistencijom mikroba, hepatotoksičnošću i interakcijama lekova. (39-44) U Tabeli 7 date su preporuke za lečenje stafilokoknog PVE.

Tabela 5. Terapija IE izazvanog oralnim streptokokama ili grupom S.bovis, kod sojeva koji su relativno rezistentni na penicilin (MIC 0.250- 2 mg/L)

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar
Penicilin G ili	24 miliona IJ/dan i.v. kontinuirano ili podeljeno 4-6 doza	4	I	B	Terapija u trajanju od 6 nedelja se preporučuje kod PVE
Amoxicilin ili	200 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza	4	I	B	
Ceftriaxon sa	2g/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	4	I	B	
Gentamicin	3 mg/kg/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	2	I	B	
Terapija kod pacijenata koji su alergični na β-laktame					
Vankomycin sa	30 mg/kg/dan i.v u dve doze	4	I	C	
Gentamicin	3 mg/kg/dan i.v ili i.m. u jednoj dozi	2	I	C	

Tabela 6. Antibiotička terapija stafilokoknog NVE

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	Komentar	
Meticilin-osetljivi sojevi						
(Flu)cloksacilin ili Oxacilin	12 g/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza Pedijatrijske doze: 200-300 mg/kg/dan i.v podeljeno u 4-6 doza	4-6	I	B	Dodavanje gentamicina se ne preporučuje jer nije dokazan benefit a povećana je bubrežna toksičnost *Za S.aureus	
Alternativna terapija* Cotrimoxazol	Sulfametoxazol 4800 mg/dan Trimetoprim 960 mg/dan (i.v. u 4-6 doza) 1800 mg/dan i .v. podeljeno u 3 doze Pedijatrijske doze: Sulfometoxazol 60 mg/kg/dan Trimetoprim 12 mg/kg/dan (i.v. u 2 doze)	1 i.v.+5 per os	IIb	C		
sa Clindamycin	Clindamycin 40 mg/kg/dan (i.v. u 3 doze)	1	IIb	C		
Pacijenti alergični na penicilin ili meticilin rezistentni stafilocoki						
Vankomycin	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze Pedijatrijske doze: 40 mg/kg/dan i.v. u 2-3 podeljene doze		4-6	I	B	Cefalosporini (cefazolin 6 g/dan i.v. u 3 doze) se preporučuje za pacijente koji su alergični na penicilin, sa meticilin-osetljivim IE. Daptomycin je superiorniji u odnosu na Vankomicin za MSSA i MRSA bakterijemiju sa vankomicinom MIC1 mg/L
Alternativna terapija* Daptomycin	10 mg/kg/dan i.v. jednom dnevno Pedijatrijske doze: 10 mg/kg/dan i.v. jednom dnevno		4-6	IIa	C	
Alternativna terapija:* Cotrimoxazol sa Clindamycin	Sulfometoksazol 4800 mg/dan Trimetoprim 960 mg/dan (i.v. podeljeno u 4-6 doza) 1800 mg/dan i.v. u 3 doze 1	1 i.v +5 per os	IIb	C		
			IIb	C		

Terapija stafilokoknog IE sojevima rezistentnim na meticilin i vankomicin

Meticilin rezistentni S.aures (MRSA) proizvodi nisko-afinitetni plazma-vezivni protein (PBP/2A), koji daje unakrsnu rezistenciju sa većinom β -laktama, i obično su

rezistentni na više antibiotika. Izbor antibiotika za lečenje teških infekcija izazvanih ovim sojevima su vankomicin ili daptomicin. (16, 45-57)

Vankomicin-intermedijalni S.aureus (VISA) sojevi (MIC 4- 8 mg/L) i hetero-VISA (MIC 2 mg/L), povezani su sa neuspešnim lečenjem.

Tabela 7. Antibiotička terapija PVE uzrokovanog stafilokokama

Meticilin-osetljivi stafilokoki					
Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Klasa	Nivo	
(Flu)cloxacilin ili Oxacilin sa Rifampin i Gentamicin	12 g/dan i.v. u 4-6 doza		I	B	Na osnovu mišljenja nekih eksperata Rifampin treba početi 3-5 dana nakon terapije Vancomycin-om i Gentamicin-om. Gentamicin se može dati u jednodnevnoj dozi, kako bi se smanjila bubrežna toksičnost.
	900-1200 mg i.v.ili per os u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v ili i.m u 1-2 doze	6	I	B	
	Pedijatrijske doze: Oxacilin i (Flu)cloxacilin kao i za odrasle Rifampin 20 mg/kg/dan i.v.ili per os podeljen u 3 doze	2	I	B	
Pacijenti alergični na penicilin i meticilin-rezistentni stafilokoki					
Vankomycin sa Rifampin i Gentamicin	30-60 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze 900-1200 mg i.v.ili per os u 2-3 doze 3 mg/kg/dan i.v ili i.m u 1-2 doze		I	B	Cefalosporini (cefazolin 6g/dan ili cefotaksim 6g/dan i.v. u 3 doze) se preporučuju za penicilin-alergične pacijente bez anafilaktičke reakcije sa meticilin-osetljivim IE.
			I	B	
		2	I	B	

Novi lipopeptid- daptomicin je odobren za *S. aureus* bakterijemiju i IE desnog srca, a može se razmatrati njegova upotreba i u IE levog srca. Kohortne studije sa *S. Aureus* i CoNS IE su pokazale da je daptomicin efikasan najmanje koliko i vankomicin, a u dve kohortne studije sa MRSA bakterijemijom sa visokom vankomicin MIC (1mg/l), daptomicin je bio udružen sa boljim ishodom (uključujući i preživljavanje) u odnosu na vankomicin. Treba ga davati u maksimalnim dozama (10mg/kgTT/24h), a sve više se preporučuje njegova kombinacija sa β -laktamima ili fosfomicinom.

Ostale opcije uključuju fosfomicin sa imipenemom, novije β -laktame kao što je ceftarolin, kvinupristin-dalfopristin sa ili bez β -laktama, β -laktame sa oksazolidinima (linezolid), β -laktame sa vankomicinom i visoke doze trimetoprim-sulfometoksazola sa klindamicinom.^{17,48,50,51,52,53,57}

Antibiotska terapija IE izazvana *Enterococcus* vrstama

IE izazvana *Enterococcus* vrstama, posledica je pre svega *Enterococcus faecalis* a ređe *Enterococcus faecium* ili drugih vrsta. Glavni problemi u lečenju IE izazvanog ovim uzročnicima su sledeći:

- Vrlo su tolerantni na antibiotsku terapiju, pa eradikacija zahteva dugotrajno lečenje (do 6 nedelja), sinergističnim baktericidnim kombinacijama dva inhibitora ćelijskog zida (ampicilin i ceftriakson) ili inhibitora ćelijskog zida sa aminoglikozidima;
- Mogu biti otporni na više lekova uključujući i aminoglikozide, β -laktame i vancomicin.

Potpuno penicilin-osetljivi sojevi (MIC 8 mg/L), tretiraju se penicilinom G ili ampicilinom u kombinaciji sa gentamicinom.^{17,58-64}

U poslednjih par godina ističu se dve novine u terapiji IE izazvanog ovim uzročnicima. Najpre, u par kohortnih studija sa *E. Faecalis* IE se pokazalo, da je kombinacija ampicilina i ceftriaksona efikasna isto kao i kombinacija ampicilina i gentamicina, s tim što je bezbednija zbog nefrotoksičnosti gentamicina.^{17,58-64}

Druga novina je ta da ukupna dnevna doza gentamicina može biti data kao jedna doza, umesto dve ili tri podeljene doze, a trajanje terapije se bezbedno može skratiti sa 4-6 nedelja na 2 nedelje, redukujući nefrotoksičnost na najmanji nivo.¹⁷

Dvojna rezistencija na β -laktame i vancomicin je retka, pa se kod rezistencije na β -laktame može upotrebiti vancomicin i obrnuto.^{17,58-64} Preporuke za lečenje IE uzrokovanog enterokokama date su u Tabeli 8.

Lečenje IE izazvanog gram-negativnim bakterijama

U terapiji IE uzrokovanog gram-negativnim bakterijama, primenjuju se različiti terapijski režimi za HACEK grupu (*Haemophilus parainfluezae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. Influezae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Corynebacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* i *K. denitrificans*) i ne-HACEK grupu.

Terapija IE uzrokovanog bakterijama HACEK grupe

Zbog sporog rasta mikroba, standardni MIC testovi se teško interpretiraju. Neki bacili HACEK grupe proizvode β -laktamazu, pa ampicilin više nije opcija prve linije. Oni su osetljivi na ceftriakson, cefalosporine treće generacije i na hinolone.^{65,66}

Standardno lečenje podrazumeva primenu ceftriaksona 2 gr/dan u trajanju od 4 nedelje. Ako ne proizvode β -laktamazu opcija je ampicilin (12gr/dan i.v. podeljen u 4 ili 6 doza) uz gentamicin (3 mg/kgTT na 8 ili 12h), tokom 4 nedelje. Ciprofloksacin je manje pouzdana opcija 400 mg/12h i.v. ili 1000 mg per os.^{65,66}

Antibiotsko lečenje IE izazvanog ne-HACEK gram-negativnim bakterijama

Terapija podrazumeva ranu hirurgiju i dugotrajnu terapiju baktericidnim kombinacijama β -laktama uz

Tabela 8. Antibiotska terapija IE uzrokovanog enterokokus vrstama

Antibiotik	Doziranje	Trajanje (nedelje)	Nivo	Klasa	Komentari
β-laktam i gentamicin osetljivi organizmi					
Amoxicilin* sa Gentamicin	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. 1 doza	4-6	I	B	6-nedeljni režim se preporučuje za pacijente sa simptomima PVE koji traju 3 meseca
	Pedijatrijske doze: Ampicilin 300 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza Gentamicin 3 mg/kgdan i.v. ili i.m. u 3 doze	2-6	I	B	
Ampicilin sa Ceftriaxon	200 mg/kg/dan i.v. u 4-6 doza 4g/dan i.v. ili i.m. u 2 doze	6	I	B	Ova kombinacija je efikasna kod IE izazvanog <i>E. faecalis</i> (sa/bez rezistencije na aminoglikozide), a nije efikasna kod <i>E. faecium</i> IE.
	Pedijatrijske doze: Ampicilin-kao što je navedeno iznad Ceftriaxon 100 mg/kg/12 h i.v. ili i.m.	6	I	B	
Vankomycin sa Gentamicin	30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze	6	I	C	
	3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi Pedijatrijske doze: Vankomycin 40 mg/kg/dan i.v. u 2-3 doze	6	I	C	

aminoglikozide, ponekad sa dodatkom hinolona ili ceftriaksona.⁶⁷

Antimikrobno lečenje IE izazvanog gljivicama

Kao uzročnici preovladavaju Candida i Asprgilus vrste. Lečenje zahteva antifungalnu terapiju (Amfotericin B sa azolom ili bez njega, novi ehinokandin, kaspofungin) i zamenu valvule.^{28,68-70}

Terapija IE sa negativnim hemokulturama

IE sa negativnim hemokulturama se javlja u 2.5-31% svih slučajeva IE i često odlaže dijagnozu i početak lečenja, što se odražava i na prognozu. U poslednje vreme se beleži porast IE koji je uzrokovan mikroorganizmima sa ograničenim rastom pod uobičajenim uslovima, ili koji zahtevaju specijalizovane metode za identifikaciju. Ovi mikroorganizmi su česti kod IE pacijenata sa veštačkom valvulom, pejsmejkerom, venskim linijama, bubrežnom insuficijencijom i kod imunodeficientnih stanja.⁷¹⁻⁷⁵ Preporuke za lečenje IE izazvanog ovim mikroorganizmima je prikazano u Tabeli 9.

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija IE

Ambulantna parenteralna antibiotska terapija (OPAT) se može koristiti da bi se antibiotska terapija učvrstila, kada su kritične komplikacije zbog infekcije pod kontrolom (perivalvularni apscesi, akutna srčana insuficijencija, septička embolizacija, moždani udar). Obično se primenjuje u drugoj fazi antibiotske terapije, nakon dve nedelje sprovedene antibiotske terapije. (76-79) Kriterijumi na osnovu kojih se određuje da li su pacijenti podobni za OPAT su dati u Tabeli 10.

Terapija IE u pojedinim populacijama

Antibiotsko lečenje PVE

Antimikrobna terapija je slična onoj za NVE. Izuzetak je PVE izazvan S.aureus-om koji zahteva produženu

Tabela10. Kriterijumi koji određuju da je pacijent pogodan za ambulantnu parenteralnu antibiotsku terapiju (OPAT) IE

Faza terapije	Peporuke za primenu
Kritična faza (0-2 nedelje)	• Komplikacije se javljaju za vreme ove faze • Za vreme ove faze se preferira bolničko lečenje • Razmotriti OPAT u slučaju: oralnih stepokoka ili Streptococcus bovis sojeva, IE nativne valvule, ada su pacijenti stabilni, bez komplikacija
Faza nastavka (nakn 2 nedelje)	• Razmotriti OPAT ako su pacijenti stabilni • Ne razmšjati o OPAT ako postoji: srčana insuficijencija, zabrinjavajući ehokardiografski nalaz, neurološki znaci ili bubrežno oštećenje
Bitno za OPAT	• Edukacija pacijenata i osoblja • Redovno praćenje nakon otpusta (svakodnevno od strane sestara, od strane zaduženog lekara 1-2 puta nedeljno) • Prednost dati programu usmerenom od strane lekara, a ne modelu primanja kućne infuzije

antibiotsku terapiju (posebno aminoglikozidima), kao i čestu upotrebu rifampina.^{17,39-44}

Antibiotsko lečenje IE kod urođenih srčanih mana

IE kod urođenih srčanih mana je redak i češće pogađa desno srce. Ehokardiografska dijagnostika je nekada otežana zbog kompleksne anatomije. Kod pacijenata sa urođenim srčanim manama sa infekcijom i temperaturom uvek treba razmiljati o postojanju IE. Prognoza je bolja nego kod drugih formi IE, sa mortalitetom manjim od 10%. Lečenje IE urođenih srčanih mana prati sve opšte principe lečenja IE, pa samim tim i upotrebu antibiotika.⁸¹⁻⁸⁴

Tabela 9. Preporuke za lečenje IE sa negativnim hemokulturama

Patogen	Preporučena terapija	Ishod terapije
Brucella spp.	Doxycyclin (200mg/24h) plus Cotrimoxazol (960 mg/24h) plus Rifampin (300-600 mg/24h) 3-6 meseci	Terapijski uspeh se definiše kao titar anitela 1:60. Neki autori preporučuju dodavanje gentamicina za prve 3 nedelje.
C.burnetii	Doxycyclin (200 mg/24h) plus Hidroxychloroquin (200-600mg/24h) per os (18 meseci)	Terapijski uspeh se definiše kao titar anti-faze IgG titra 1:200, i IgA i IgM titar 1:50
Bartonella spp.	Doxycyclin 100mg/12h per os 4 nedelje plus Gentamicin(3m/24h) i.v. 2 nedelje	Terapijski uspeh se očekuje u 90%
Legionella spp.	Levofloxacin (500mg /12h) i.v. ili per os 6 nedelja ili Clarithromycin(500mg/12h) i.v. 2 nedelje a zatim per os 4 nedelje plus Rifampin (300-1200 mg/24h)	Optimalna terapija nije definisana.
Mycoplasma spp.	Levofloxacin (500mg/12h) i.v. ili per os 6 meseci	Optimalna terapija nije definisana.
T.whipplei	Doxycyclin (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquin (200-600 mg/24h) per os 18 meseci	Optimalno vreme dugotrajne terapije nije poznato.

Antibiotski lečenje IE desnog srca

Izbor početne empirijske antimikrobne terapije na prijemu zavisi od mikroorganizma na koji se sumnja, tipa droge i rastvora koji koristi zavisnik, kao i lokacije srčanog zahvatanja. Lečenje uključuje bilo peniciline rezistentne na penicilazu ili vankomicin. Postoje konzistentni podaci koji pokazuju da je dvonedeljno lečenje dovoljno i da davanje aminoglikozida može biti nepotrebno.⁸⁵⁻⁸⁸

Antibiotsko lečenje IE u trudnoći

IE u trudnoći bi trebalo lečiti na isti način kao i kod drugih pacijenata imajući u vidu fetotoksične efekte antibiotika. Antibiotici koji se mogu upotrebljavati tokom cele trudnoće su *penicilin*, *ampicilin*, *amoksicilin*, *mezlocilin*, *eritromicin* i *cefalosporini*. Svi oni spadaju u grupu B po FDA klasifikaciji. *Vancomycin*, *imipenem*, *rifampicin* i *teikoplanin* spadaju u grupu C, što znači da se rizik ne može isključiti, pa je neophodno pažljivo razmotriti odnos korist-rizik. Siguran rizik po plod tokom cele trudnoće postoji sa lekovima grupe D: *aminoglikozidi*, *hinoloni*, *tetraciklini*. Njihova primena je opravdana jedino u vitalnim indikacijama.^{89,90}

Antibiotsko lečenje IE kod starijih osoba

Gastrointestinalni trakt je čest izvor infekcije kod starijih pacijenata, a grupa D Streptokoka (*S. bovis*), kao i enterokoke su sve češći uzrok IE, pa bi antibiotska terapija trebala da bude usmerena pre svega na ove uzročnike. Neke skorije studije su pokazale da su se negativne hemokulture nalazile kod 16.7% starijih pacijenata sa IE.⁹¹⁻⁹³

Na osnovu svega iznetog zaključuje se da se uspešna terapija subakutnog infektivnog endokarditisa oslanja na uništavanje bakterija baktericidnim antibioticima, a hirurgija doprinosi izlečenju uklanjanjem inficiranog materijala i drenažom apscesa. Odbrana domaćina je u ovom slučaju od male pomoći.

Literatura

- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288:75–81
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75
- San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007; 120:369 e1–e7
- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88: 53–60
- Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 849–857
- Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 274–281
- Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407–416
- Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974; 53: 829–833
- Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;57: 1158–1161
- Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 187–194
- Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713–721
- Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013;127:1810–1817
- Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Rio A, et al. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4172–4177
- Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdager R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 606–610
- Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;53:158–163
- Miro JM, Entenza JM, del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4511–4515
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart J* 2015; 36: 3075–3123
- Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45: 3546–3548
- Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, et al. [Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamicin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levinson ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111: e394–e434
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30: 2369–2413
- Francioli P, Ruch W, Stamboulis D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406–1410
- Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone

- sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264–267
24. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470–1474
 25. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938–944
 26. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:507–521
 27. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:449–452
 28. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:269–289
 29. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:577–579
 30. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007;44: 1585–1592
 31. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;105: 234–239
 32. Shelburne SA III, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;54:e99–e101
 33. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130–139
 34. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377–382
 35. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;162:2450–2456
 36. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, et al. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1576–1584
 37. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med* 2012;20:67–74
 38. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis* 2015;31:56–58
 39. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496–503
 40. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713–721
 41. Apellaniz G, Valdes M, Perez R, Martin-Luengo F, Garcia A, Soria F, et al. Teicoplanin versus cloxacillin, cloxacillin-gentamycin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:208–210
 42. Anguera I, del Rio A, Miro JM, Matinez-Lacasa X, Marco F, Guma JR, et al. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart* 2005;91:e10
 43. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;38:1323–1327
 44. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2463–2467
 45. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755–771
 46. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009;200:1355–1366
 47. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3039–3047
 48. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–665
 49. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120(Suppl 1):S28–S33
 50. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;54:51–58
 51. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration .1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56:1562–1569
 52. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:202–210
 53. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:831–836
 54. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395–401
 55. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 3622–3630
 56. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2921–2926
 57. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011;53:158–163
 58. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph CG, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1140–1147
 59. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC

- Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018–1032
60. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574–579
 61. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Pena C, de Alarcon A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1261–1268
 62. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, Moreno A, Garcia de la Maria C, Almela M, et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1075–O1083
 63. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159–166.
 64. Miro JM, Pericas JM, del Rio A. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation* 2013;127:1763–1766
 65. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33
 66. Paturol L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98–118
 67. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147:829–835
 68. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:290–294
 69. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:237–249
 70. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:753–755
 71. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162–173
 72. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect* 2015;45:1–8
 73. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177–207
 74. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;70:1501–1506
 75. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1921–1933
 76. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651–1672
 77. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203–209
 78. Cervera C, del Rio A, Garcia L, Sala M, Almela M, Moreno A, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:587–592
 79. Duncan CJ, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1650–1654
 80. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258–262
 81. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;91: 795–800
 82. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;92:1490–1495
 83. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUICH) population. *Eur Heart J* 1998;19:166–173
 84. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:114–118
 85. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31: 2905–2910
 86. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;150:1099–1106
 87. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910–923
 88. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969–974
 89. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358–366
 90. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Ferreira JM, et al. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). *European Heart J* 2011; 32: 3147–3197
 91. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871–875
 92. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, et al. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:12–16
 93. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;53:245–249

Abstract

Antibiotics are the basis of treatment of bacterial endocarditis. Until the discovery and use of antibiotics, the mortality from this disease was 100%. The use of antibiotics has reduced mortality to below 30%. Antibiotic therapy eradicates all microbes from vegetation. The antibiotic in therapy of infective endocarditis has to be bactericidal agent, in accordance with the antibiogram, applied to a maximum dose that penetrates the vegetation, and has to be applied long enough. In critically ill patients antibiotic therapy should be started immediately after taking blood cultures, but in stable patients it is better to wait for blood culture results and antibiogram. These patients should be treated in intensive care units and should be under constant observation. In patients who respond well to initial treatment, if they are not febrile and have no complications, the possibility of continuing treatment at home should be considered. Eradication of the microorganisms is verified by blood cultures, 2–8 weeks after completion of antibiotic treatment.

Strategija lečenja plućne tromboembolije

Slobodan Obradović¹, Boris Džudović¹, Siniša Rusović², Danijela Vraneš¹, Bojana Subotić¹, Ratković Nenad¹, Nebojša Antonijević³, Goran Koraćević⁴

¹Klinika za urgentnu internu medicinu, ²Institut za radiologiju, Vojnomedicinska akademija, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd, Institut za kardiovaskularne bolesti, ³Klinički centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju, ⁴Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu.

Uvod

Prema preporukama Evropskog društva kardiologa iz 2014 godine¹ strategija lečenja plućne tromboembolije (PTE) zasniva se na proceni rizika od umiranja po kome se bolesnici dele u tri grupe. Visok rizik predstavljaju bolesnici sa PTE koji su hipotenzivni (navodi se granica sistolnog arterijskog krvnog pritiska od 90 mmHg), srednji rizik imaju bolesnici sa disfunkcijom desne komore a bez hipotenzije i nizak rizik su bolesnici koji nemaju disfunkciju desne komore i nisu hipotenzivni. Osnovna strategija lečenja je reperfuziona terapija za bolesnike sa visokim rizikom, antikoagulantna terapija i monitoring za pacijente sa intermedijarnim rizikom i antikoagulantna terapija i brz otpust iz bolnice ili kompletno ambulantno lečenje za bolesnike sa niskim rizikom.

Plućna tromboembolija visokog rizika

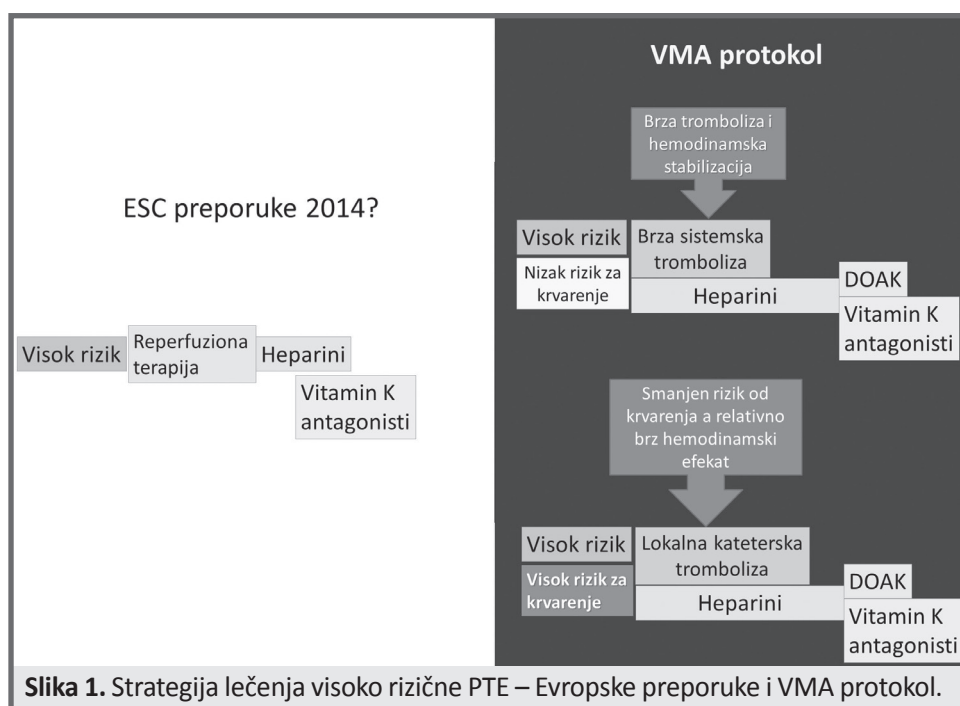
Nekoliko veoma važnih problema je ostalo nerešeno kada je u pitanju lečenje bolesnika sa PTE. Ako pođemo od

bolesnika sa visokim rizikom, primena novih oralnih anti-koagulantnih (NOAK) lekova i njihovo uvođenje nije definisano. Naime ovi lekovi nisu testirani kod ove grupe bolesnika pošto je „visok rizik“ bio jedan od kriterijuma za isključivanje u studijama gde su se ispitivali NOAK lekovi²⁻⁴. Kada se završi inicijalna faza lečenja trombolitičkom terapijom kod ove grupe bolesnika i pacijenti su na heparinu (nekom od oblika) još par dana ne postoji razlog da se ovi lekovi ne uključe bolesnicima. Tako, mi predlažemo da se započinjanje terapije sa NOAK lekovima može započeti najranije 48 sati (slika 1) nakon davanja trombolitika kada je njihovo sistemsko dejstvo minimalno i kada možemo da procenimo kliničko stanje bolesnika⁵.

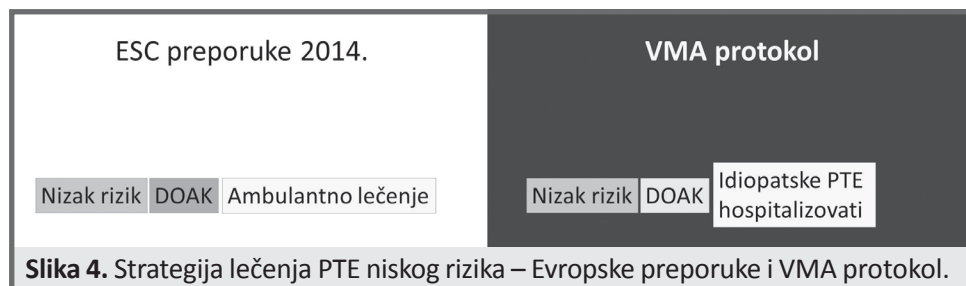
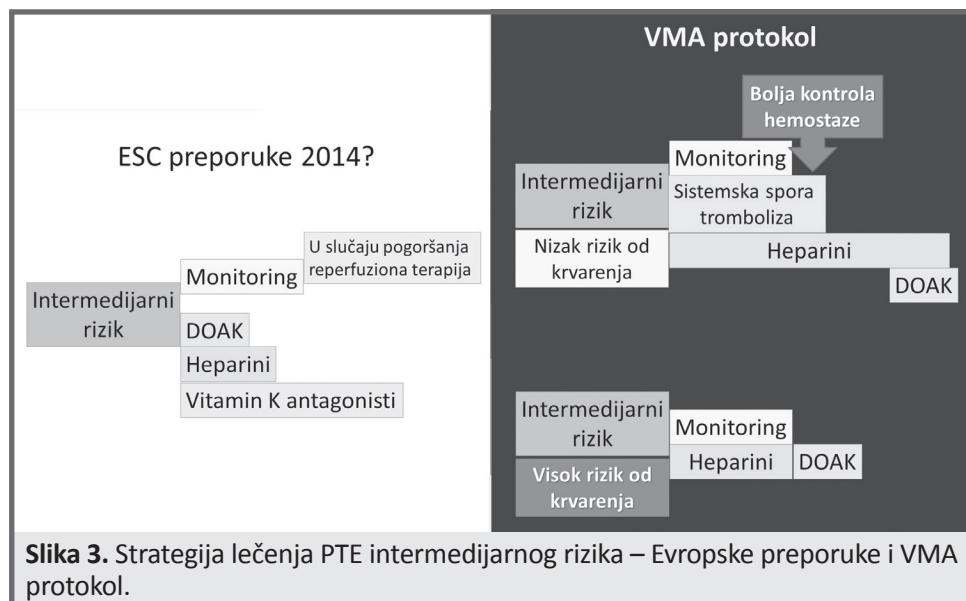
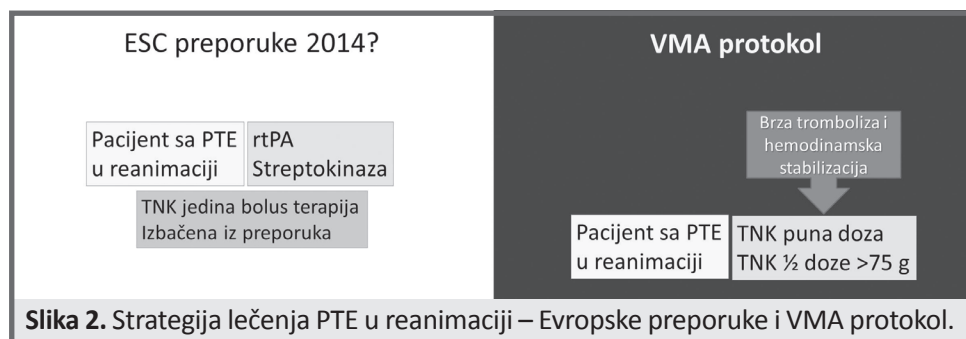
Poseban problem predstavljaju bolesnici koji dolaze u reanimaciji. Prema preporukama tenekteplaza, jedina bolus trombolitička terapija nije preporučena u lečenju PTE², a upravo tenekteplazu je najjednostavnije primeniti kod bolesnika sa PTE u reanimaciji.

Plućna tromboembolija intermedijarnog rizika

Kod bolesnika sa intermedijarnim rizikom se ne savetuje započinjanje terapije sa trombolizom već antikoagulantna terapija i monitoring pacijenata¹. Ova preporuka uglavnom potiče iz rezultata PEITHO studije⁶ koja je ispitala upotrebu tenekteplaze u inicijalnom lečenju bolesnika sa intermedijarnim rizikom PTE. Studija je pokazala da tenekteplaza vrlo malo smanjuje primarni kombinovani ishod smrt i pogoršanje stanja koje zahteva eskalaciju terapije, a da značajno povećava rizik za velika krvarenja uključujući i intrakranijalna krvarenja. Međutim selekcija bolesnika u ovoj studiji je bila takva da su ovakvi rezultati sasvim



očekivani. Naime kriterijumi za definisanje intermedijarnog rizika su bili suviše blagi (bila je potrebna jedna ehokarakteristika uz bilo koju povišenu vrednost troponina). Sa druge strane više od jedne trećine su bili bolesnici stariji od 74 godine. Na ovaj način kohortu pacijenata su činili bolesnici sa lakšom intermedijarnom PTE (manja korist od reperfuzije) i sa visokim rizikom za krvarenje, naročito intrakranijalnim. Osim toga korištena je i puna doza tenekteplaze iako je već bilo poznato iz STREAM studije⁷ gde se tenekteplaza davala prehospitalno kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom da ova doza ima neprihvatljivo visok rizik od intrakranijalnog krvarenja pa je upravo zbog toga u ovoj studiji urađena korekcija protokola i smanjenje na pola doze tenekteplaze. Da pacijenti iz PEITHO studije predstavljaju kohortu nižeg rizika govori i podatak da je tridesetodnevni mortalitet u ovoj studiji 2,4% u grupi koja je primala tenekteplazu, a da je mortalitet pacijenata koji bi trebali da imaju isti intermedijarni rizik iz meta-analize⁸ gde je prikazana ehokardiografska procena rizika u PTE i gde je jednome-sečni mortalitet bio 13,7%. Ova ogromna disproporcija između pacijenata sa „istim“ rizikom govori upravo tome da su pacijenti iz PEITHO studije bili niskog rizika. Osim navedenog, nekoliko meta-analiza⁹⁻¹¹ koje su objavljene posle objavljivanja preporuka pokazuje ili smanjenje ili trend ka smanjenju mortaliteta sa trombolitičkom terapijom u intermedijarnom riziku PTE i da je za povećano krvarenje pre svega odgovorna primena tenekteplaze a ne drugih trombolitičkih protokola koji se koriste u lečenju PTE. Takođe je pokazano da naročito veliku korist od ove terapije mogu imati mlađi bolesnici (mlađi od 65 g) kod kojih je smanjen mortalitet, recidiv PTE uz malo povišen rizik od značajnih krvarenja. Meta-analize primene trombolitika u PTE pokazale su da tenekteplaza nosi i najveći rizik za intrakranijalno krvarenje što je naročito bitno za starije bolesnike. Prilikom pisanja poslednjih preporuka napravljen je presedan i za klasu III je proglašena primena svih trombolitičkih protokola kod pacijenata sa intermedijarnim rizikom iako se ta preporuka zasniva na samo jednoj – PEITHO studiji u kojoj je korištena tenekteplaza. Ovaj trombolitik nije najbolji izbor baš za pacijente sa intermedijarnim rizikom gde nije neophodno punu



dozu trombolitika dati u vidu bolusa jer tako je nemoguće postići kontrolu hemostaze. Sporiji protokoli su najmanje jednako efikasni a omogućavaju praćenje važnih parametara kao što su krvna slika, hematokrit, fibrinogen, hemodinamika i na najmanji znak da je došlo do krvarenja može se terapija prekinuti i primeniti mere za zaustavljanje krvarenja.

Drugi problem vezan za bolesnike sa intermedijarnim rizikom PTE je što preporuke sa podjednakom snagom preporučuju nove oralne antikoagulanse kod ove grupe bolesnika. Ovaj pristup nosi potencijalnu opasnost da nakon uvođenja rivaroksabana i apiksabana kojima se može započeti terapija bez prethodne primene heparina, dođe do hemodinamskog pogoršanja pacijenta što iziskuje trombolitičku terapiju, a kombinacija trombolitika i NOAK lekova je potpuno neispitano polje pogotovo kod teških pacijenata.

Plućna tromboembolija niskog rizika

Generalno kod ove grupe bolesnika se predlaže odmah uvođenje oralne antikoagulantne terapije za šta su najpogodniji rivaroksaban i apiksaban i po mogućnošću

ambulantno lečenje (slika 4) naročito kod jasno provociranih PTE koje ne iziskuju dalju dijagnostiku. Ono što ostaje problem za sve pacijente sa PTE jeste dijagnostički postupak kod bolesnika sa neprovociranom PTE. Tu se od slučaja do slučaja mora pristupiti eventualnoj dijagnostici uzroka bolesti. Progresivna i recidivantna bolest govori u prilog malignoj etiologiji. Kod mlađih žena u fertilnom periodu verovatno bi bilo važno ispitati da li postoji prisustvo urođenih ili stečenih trombofilija jer to može kasnije imati važnu ulogu kod trudnoće i peripartalno, a i u slučaju steriliteta i infertiliteta.

Dužina davanja oralne antikoagulantne terapije

Prema preporukama kod provocirane PTE treba davati 3 meseca OAK a kod neprovocirane najmanje 3 meseca. Treba imati u vidu da kod skoro 40% bolesnika sa neprovociranom PTE dolazi do recidiva bolesti unutar 10 godina. Sa druge strane do sada korišteni vitamin K antagonisti imaju mnogo mana za dugotrajno korišćenje uz česta predoziranja i krvarenja od kojih je intrakranijalno daleko najopasnije. NOAK lekovi su jednostavniji za dugotrajnu primenu uz sigurno značajno manju učestalost intrakranijalnog a verovatno i drugih oblika značajnih krvarenja u odnosu na vitamin K antagoniste. Tako da sada odnos korist/šteta/kvalitet života omogućava mnogo dužu primenu NOAK nakon neprovocirane PTE, tako da je i ovde individualni pristup postao značajan.

Lečenje plućne tromboembolije - VMA protokoli

Kada je u pitanju strategija lečenja PTE visokog i intermedijarnog rizika mislimo da je neophodno pre započinjanja lečenja odrediti i rizik za krvarenje (slika 1 i 3). U tom smislu koristimo modifikovani HAS-BLED skor¹² (hipertenzija preko 160 mmHg je isključena kao kriterijum, A – abnormal liver and renal function je ostao kao isti kriterijum, S – stroke je ostao, dodato je još jedno S – surgery unutar 3 nedelje kome je dato 3 poena, B – je podeljeno na 1 poen ako je krvarenje bilo pre više od mesec dana i 2 poena ako je krvarenje bilo unutar mesec dana, L – labilan INR je izbačen jer su pacijenti najčešće bez vitamin K antagonista u trenutku prijema sa PTE, E je podeljen na 1 poen ako su bolesnici stari između 65-74 godine i 2 poena ako su stariji, D – drugs su lekovi – aspirin, drugi antitrombocitni lekovi, NSAIL, kortikosteroidi i citostatici). Pacijenti su zatim podeljeni u 3 grupe prema riziku od krvarenja – 0 i 1 nizak, 2 srednji i 3 i više visok. Pacijenti sa visokim rizikom PTE i visokim rizikom od krvarenja bi bili lečeni lokalnom – kateterskom trombolizom, dok bi ostali bolesnici iz ove grupe primali ili brze trombolitičke protokole (ako imaju nizak rizik od krvarenja) ili sporu sistemsku trombolizu ako su intermedijarnog rizika. Bolesnici sa intermedijarnim rizikom PTE bi bili na antikoagulantnoj terapiji ako imaju visok ili intermedijarni rizik za krvarenje i tek u slučaju hemodinamskog pogoršanja bi se primenila reperfuziona terapija.

Uvođenje NOAK nakon trombolize smo vršili tako što su nakon trombolize bolesnici bili još najmanje 24-48 sati na nefrakcionisanom heparinu u infuziji ili niskomolekularnom heparinu ukoliko su potpuno stabilni i onda je zapo-

četeo uvođenje NOAK-a⁵.

Dijagnostički algoritam kod bolesnika sa na prvi pogled idiopatskom PTE zavisi od starosti bolesnika i kliničke slike. Kod bolesnika mlađih od 60 godina se radi PCR na najvažnije trombofilije a kod starijih bolesnika CT grudnog koša i abdomena, eho abdomena, osnovni tumorski markeri i ginekološki pregled sa pregledom dojki kod žena.

Za procenu dužine davanja OAK kod bolesnika sa neprovociranom PTE koristimo se HAS-BLED skorom, gde se terapija isključuje kod bolesnika u periodu od 3-6 meseci nakon uvođenja ukoliko je HAS-BLED 3 i više. Pred isključivanje terapije i mesec dana kasnije se odrede i D-dimer i ukoliko je koncentracija u krvi manja od duple normalne granice onda se terapija prekida.

Literatura

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43):3030-80.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2013;369:799-808.
3. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
4. Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D., for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
5. Obradovic S, Dzudovic B, Vukotic S, Vranes D, Subotic B, Koracevic G and Antonijevic N. Comparisson of rivaroxaban and vitamin K antagonists anticoagulation therapy after thrombolysis in patients with intermediate and high-risk pulmonary embolism. *ESC 2015 London. Eur Heart J* 2015;36:1136.
6. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-11.
7. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 368:1379-87.
8. Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, Kocheril AG. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14(64):1-9.
9. Gao GY, Yang P, Liu M, Ding M, Liu GH, Tong YL, Yang CY, Meng FB. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):932-7.
10. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
11. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015 Mar 7;36(10):605-14.
12. Dzudovic B, Obradovic S, Ratkovic N, Milic V, Vranes D, Torbica L, Sipic M. Modified HAS BLED score for the assessment of bleeding risk in patients with pulmonary embolism. *ESC 2016, Rome. Eur Heart J* 2016. In press.

Procena bolesnika sa plućnom embolijom

Ranđelović Miomir, Koraćević G., Nikolić P*, Apostolović S., Šalinger S., Pavlović M., Petrović-Nagorni S., Ćirić-Zdravković S., Đorđević J., Kostić T.

Klinika za kardiovaskularne bolesti KC Niš, Poliklinika "Dr Nikolić" Niš*

Sažetak

Plućni embolizam predstavlja relativno često kardiopulmonalno oboljenje potencijalno ugrožavajuće po život. Stopa smrtnosti PE je 15% u prva 3 meseca nakon dijagnoze i kod gotovo 25% slučajeva se prezentuje iznenadnom srčanom smrću. Venski tromboembolizam označava zajedničko prisustvo plućnog embolizma (PE) i tromboze dubokih vena (DVT). Plućni embolizam (PE) predstavlja embolizaciju najčešće trombotskog materijala u plućne arterije, uz kompletnu ili delimičnu okluziju jedne ili više njenih grana. Venska staza, hiperkoagulabilnost i oštećenje endotela, u prisustvu različitih kliničkih stanja, predstavljaju predisponirajuće faktore za nastanak VTE. Na plućni embolizam treba posumnjati kod svih bolesnika koji se žale na novonastalu ili dispneju u pogoršanju, bol u grudima ili prisustvo trajne hipotenzije bez jasnog drugog razloga a tačna dijagnoza se objektivnim testovima postavlja kod samo 20% pacijenata. Adekvatno sprovedene dijagnostičke metode, upotreba predloženih skorova procene verovatnoće nastanka PTE i donošenje pravilnih odluka u lečenju ovih bolesnika može značajno poboljšati njihovu prognozu.

Definicija

Venski tromboembolizam označava zajedničko prisustvo plućnog embolizma (PE) i tromboze dubokih vena (DVT). Plućni embolizam (PE) predstavlja embolizaciju najčešće trombotskog materijala u plućne arterije, uz kompletnu ili delimičnu okluziju jedne ili više njenih grana.

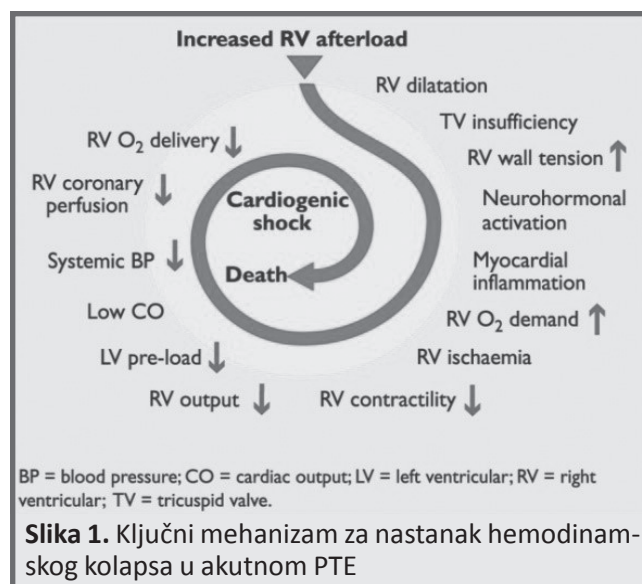
Epidemiologija

Plućni embolizam predstavlja relativno često, ali kardiopulmonalno oboljenje potencijalno ugrožavajuće po život. Stopa smrtnosti PE je 15% u prva 3 meseca nakon dijagnoze i kod gotovo 25% slučajeva se prezentuje iznenadnom srčanom smrću.¹ Godišnja incidenca VTE uopšte, je otprilike 1-2 na 1000 odraslih.^{1,2} PE se obično dešava 3-7 dana nakon početka DVT.³ Crnci imaju 3-puta višu incidencu PE od belaca, dok crnci i latino oboljevaju od fatalne PE u signifikantno mlađem životnom dobu nego kod belci.⁴

Patofiziologija

Plućni embolusi najčešće potiču iz dubokih vena donjih ekstremiteta i karlice a vrlo retko iz vene subklavije ili vene ruke. Posledice embolizacije postaju vidljive kada više od 30-50% plućnog arterijskog korita bude okludirano.³ Kao dodatak na samu opstrukciju, akutni PE dovodi do oslobađanja plućnih arterijskih vazokonstriktora, hipoksemije, sa sledstvenim porastom plućnog vaskularnog otpora i volumenskog opterećenja desne komore, dilatacije desne komore i trikuspidne regurgitacije.⁵ Porast pritiska u desnoj komori takođe može dovesti do

ispravljanja međukomorskog septuma sa ugibanjem ka levoj komori u dijastoli čime se narušava punjenje leve komore. Prateće redukcija pritiska punjenja koronarnih arterija u kontekstu porasta zidnog stresa dovodi do ishemije desne komore i sledstvenog slabljenja desne komore. Nesrazmera ventilacije i perfuzije povećava ukupni mrtav prostor što dalje narušava transfer ugljenmonoksida zbog gubitka površine razmene gasova i smanjene plućne komplijanse uzrokovane edemom pluća što vodi arterijskoj hipoksemiji i porastu gradijenta alveolarno-arterijskog kiseonika. Hiperventilacija može doprineti hipokapniji and respiratornoj alkalozii. Prisustvo hiperkapnije sugerise masivnost PE, te vodi do porasta anatomskog i fiziološkog mrtvog prostora i narušene minutne ventilacije (Slika 1).



Etiologija

Venska staza, hiperkoagulabilnost i oštećenje endotela (tj. Virchowljev trijas) predstavljaju predisponirajuće faktore za nastanak VTE (Tabela 1). Porodična istorija tromboembolizma kod ≥ 2 rođaka je ozbiljan faktor rizika za venski tromboembolizam.⁶ Gojaznost, pušenje i pre-kookeanski avionski letovi predstavljaju jasne razloge za nastanak PE. Trombofilije predstavljaju proces poremećene neutralizacije trombina ili poremećenu kontrolu stvaranja trombina i time stvaraju predispoziciju za VTE. Najčešće nasledne trombofilije su faktor V Leiden (autozomalna dominantna mutacija gena koja dovodi do rezistencije aktivacije proteina C) kao i mutacija protrombinskog gena G20210A. Homozigotni bolesnici su na višem riziku, teško ih je identifikovati a najvažnije je pažljivo pratiti anamnestičke podatke u porodici.

Tabela 1. Glavni faktori rizika za VTE

Nasledni

- ❖ Mutacija gena za Faktor V Leiden
- ❖ Mutacija gena za protrombin (faktor II) (G20210A, uglavnom kod belaca i latino)
- ❖ Hiperhomocisteinemija (mutacija metilen tetrahidrofolatne reduktaze)
- ❖ Deficijencija antitrombina III, proteina C ili proteina S

Stečeni

- ❖ Starost
- ❖ Pušenje
- ❖ Gojaznost
- ❖ Malignitet
- ❖ Fraktura kuka
- ❖ Operacija (ortopedska ili maligniteta)
- ❖ Oštećenje kičmene moždine
- ❖ Sindrom antifosfolipidnih antitela
- ❖ Hiperhomocisteinemija nedostatak folata
- ❖ Hormonska supstitucionna terapija i oralni kontraceptivi (samo progesteron, pogotovo III-generacija)
- ❖ Lična ili porodična istorija VTE
- ❖ Skorašnja trauma ili bolničko lečenje
- ❖ Akutna infekcija
- ❖ Dugotrajni let avionom (distance > 500 km)
- ❖ Kongestivna srčana slabost
- ❖ Pacemaker ili ICD

Urođeni nedostaci antitrombina 3, proteina C i proteina S su veoma retki.

Studija "The Women's Health Initiative" je dokazala dvostruki porast VTE kod žena na kombinovanoj terapiji preparatima estrogena i progesterona⁷ kao i da prethodno registrovana PE i DVT predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za primenu oralnih kontraceptiva. Kombinovana oralna kontraceptivna terapija levonorgestrelom ili norgestimatom ima upola niži rizik za nastanak venske tromboze od oralnih kontraceptiva koji sadrže desogestrel, gestodene ili drospirennon. Pilule koje sadrže samo progesteron nemaju povišen rizik za nastanak venske tromboze. Žene koje koriste kombinovane kontraceptivne transdermalne flastere koji sadrže norelgestromin (aktivni

metabolit norgestimata) i etinilestradiol ili vaginalne prstenove sa etonogestrelom (treća-generacija progestogena) i etinilestradiolom jesu na povišenom riziku za vensku trombozu.⁸ Rizik venske tromboze nije značajnije povišen upotrebom subkutanih implanta koji sadrže samo etonogestrel i levonorgestrel intrauterini sistem.⁸

Tromboza vene poplitee ili proksimalnijih vena (pogotovu iliofemoralne) nosi viši rizik za PE nego izolovana tromboza vena potkolenice.⁹

Na prisustvo karcinoma uvek treba posumnjati kod bolesnika sa rekurentnom idiopatskom VTE.⁽¹⁰⁾ Ženski pol, karcinom pluća, TNM >1 i prethodni VTE nose visok rizik za VTE kod bolesnika sa malignitetom.¹¹

U 30% slučajeva, PE se javlja u odsustvu bilo kog predisponirajućeg faktora.³

Prisustvo srčanog oboljenja pokazuje na mogućnost rizika za nastanak skorašnjeg plućnog embolizma a koji nije vezan za dijagnozu periferne venske tromboze.¹²

Akute infekcije koje zahtevaju bolničko lečenje, transfuziju krvi i upotrebu stimulišućih agenasa eritropoeze takođe mogu biti okidač za akutnu VTE kod bolesnika bez maligniteta.¹³

Prezentacija bolesnika sa PE

Prezentacija kliničke slike bolesnika sa PE varira od blage dispneje do slike kardiogenog šoka što čini ovu bolest izuzetno teško dijagnostikovati.

Dispneja je najčešći simptom a tahipnoja najčešći fizički znak. Pacijenti mogu pokazivati uplašenost ali mogu biti i bez ikakvih tegoba. Prisustvo hipotenzije i cijanoze je dosta često.

Pleuralni bol, kašalj ili hemoptizije sugerisu prisustvo infarkta pluća zbog periferno locirane PTE.

Dijagnoza PTE

Na plućni embolizam treba posumnjati kod svih bolesnika koji se žale na novonastalu dispneju ili dispneju u pogoršanju, zatim na bol u grudima ili prisustvo trajne hipotenzije bez jasnog drugog razloga a tačna dijagnoza se objektivnim testovima postavlja kod samo 20% pacijenata.¹⁴ Nalaz Ro pluća je obično uredan. Mogu se naći fokalna oligemija (Westermarckov znak) dok su periferno trouglasto zasenčenje, naročito u nižim partijama plućnih polja (Hampton's hump), kao i proširena desna grana plućne arterije (Pallasov znak) dosta retki.¹

EKG može pokazati znake dilatacije desne komore, uključujući i inkompletni ili kompletni blok desne grane, prisustvo negativnih T talasa u prednjim prekordijalnim odvodima i S zubac u D1 uz prisustvo Q zupca i negativnog T talasa u D3 (S1Q3T3), što može imitirati prisustvo ožiljka infarkta donjeg zida. Nalaz EKG-a može biti normalan pogotovu kod mlađih osoba.

Ehokardiografski pregled nije dovoljno senzitivn za samostalno postavljanje dijagnoze PE, ali prisustvo disfunkcije DK na ehokardiogramu predstavlja značajan dijagnostički i prognostički faktor. Prisustvo regionalne disfunkcije DK sa hipokinezom slobodnog zida koji šteti vrh srca (McConnel-ov znak) je specifičan za PE ali se vidi samo kod masivne embolije pluća.¹ U novijim stavovima

nalaz slabosti desne komore procenjen pomoću TAPSE može doprineti proceni ozbiljnosti oštećenja desne komore i time opredeliti dalji tretman tih bolesnika.³⁶

D-dimer rađen ELISA testom se može koristiti radi isključenja PE kod bolesnika sa niskom sumnjom na PE. D-dimer predstavlja proizvod razgradnje fibrina koji se može stvoriti zbog velikog broja razloga kao što su malignitet, inflamacija, disekcija aorte i trudnoća te zbog toga test ima ograničenja u visokom stepenu zbog velikog broja bolesti koje mogu povisiti nivo D-dimera. Specifičnost testa se smanjuje kod starijih ili već hospitalizovanih bolesnika. Uobičajeno prihvaćen prag vrednosti D-dimera je 500 ng/mL, mada se vrednosti niže od 750 ng/mL kod bolesnika starijih od 60 godina predlažu za isključenje prisustva DVT.¹⁵

Upotreba CT grudnog koša sa (MCT) intravenskom primenom kontrasta predstavlja osnovnu dijagnostičku metodu sa negativnom prediktivnom vrednošću 95–99%.^{1,14} U Evropskoj studiji gde su poređene dve dijagnostičke strategije zasnovane na analizi D-dimera i MSCT, sa ili bez venske ultrasonografije (CUS) je pokazano da u D-dimer–CT grupi bolesnika, tromesečni tromboembolijski rizik je bio samo 0.3% (95% CI 0.1–1.2) kod 627 nelečenih pacijenata, a gde su vrednosti D-dimera ili MSCT bile negativne.³⁷

Kod bolesnika sa visokom kliničkom verovatnoćom za nastanak plućne embolije i negativnim nalazom MSCT-a, izvođenje dodatnih testova je dosta kontroverzno i pod znakom pitanja. MSCT se zbog svega smatra isto tako preciznom dijagnostičkom metodom kao što je i invazivna plućna angiografija.¹

Ultrasonografija vena može dokazati prisustvo tromboze dubokih vena kod manje od 1% tih bolesnika.¹⁴

Magnetna rezonanca sa angiografijom se dosada pokazala kao manje senzitivna metoda kod bolesnika sa PTE.¹⁵

Metoda snimanja ventilaciono-perfuzionim (V/Q) testom je rezervisana za bolesnike sa bubrežnom insuficijencijom, alegijom na kontrast ili kada ne postoji mogućnost MSCT dijagnostičke metode. Normalan nalaz ventilaciono-perfuzionog (V/Q) testa može da isključi prisustvo PE ali ovaj test može da postavi tačnu dijagnozu kod 20–50% bolesnika sa suspektom PE.¹⁴ MSCT snimanje isporučuje više doze radijacije ka majci ali manje fetusu od V/Q skena pluća. Single-photo emisijna tomografija ventilacija-perfuzija (SPECT V/Q) je nova dijagnostička metoda sa boljom senzitivnošću od klasične V/Q.¹⁶

Ultrasonografija vena (kompresiona ultrasonografija), koja je zamenila metodu klasične venografije, treba da prethodi drugim imaging testove kod trudnica i kod bolesnika kod kojih postoje kontraindikacije za MSCT skeniranje. Potvrđeno prisustvo DVT kod bolesnika sa suspektom PE predstavlja indikaciju za korišćenje antikoagulantne terapije.¹⁴ Nakon svega razmatranog obavezno treba uzeti u obzir i procenu kliničkih prediktora nastanka PTE gde je Ženeva skor jedan od korišćenijih za to i naveden je u Tabeli 2.

Tabela 2. Klinički prediktori PTE, Revizija Ženeva skora

<u>Predisponirajući faktori</u>	<u>Bodovi</u>
Starost >65 godina	+1
Prethodne DVT ili PE	+3
Operacija ili prelom do 1m.	+2
Aktivan malignitet	+2
<u>Simptomi</u>	
Bol u donjem ekstremitetu	+3
Hemoptizije	+2
<u>Klinički znaci</u>	
<u>Srčana frekvencija</u>	
75–94/min	+3
≥95/min	+5
Bol u donjem ekstremitetu, dubokoj veni pri palpaciji, i jednostrani edem	+4
<u>Klinička verovatnoća</u>	<u>Ukupno</u>
Niska	0
Srednja	10
Visoka	≥11

Procena rizika za nastanak PE

Uprošćena verzija (Pulmonary Embolism Severity Index, sPESI) predstavlja praktičan put za procenu rizika za PTE (Tabela 3). Ona je zasnovana na prisustvu šest podjednako kvantifikovanih parametara a to su: starost >80g, anamneza karcinoma, anamneza SI ili HO-BP, puls ≥110/min, sistolni KP <100mmHg, saturacija O₂ <90%.⁽²⁰⁾

Šok i prisustvo dugotrajne hipotenzije ukazuje na bolničku smrtnost od 58% (ICOPE Registry).⁽²¹⁾ Prisustvo disfunkcije desne komore pri ehokardiografskom pregledu ili MSCT-om (gde je odnos dijametara DK/LK >0.9), predstavlja nezavisan prediktor mortaliteta.⁽²²⁾ Prisustvo slabosti DK sa hemodinamskim pogoršanjem se nalazi kod <5% svih bolesnika sa akutnim PTE ali je povezan je sa najmanje 15% rizikom bolničke smrtnosti u prvim satima nakon prijema u bolnicu.⁽²³⁾ Povišeni nivoi BNP i pro-BNP kao i troponina takođe ukazuju na mogućnost neželjenog ishoda po te bolesnike, naročito u prisustvu ehokardiografski dokazane disfunkcije desne komore.^(24,25) Prisustvo nižih vrednosti troponina visoke senzitivnosti (hsTnT <14 pg/mL) predstavlja značajan prognostički marker isključenja rane smrtnosti kod bolesnika sa PTE, dok kombinacija hsTnT sa sPESI (Tabela 2) značajno popravljaju mogućnost procene kratkotrajnog i dugotrajnog rizika.⁽²⁶⁾

Tabela 3. Procena rizika za PE. (Simplified pulmonary embolism severity index, sPESI)

Starost > 80 g	1
Anamneza karcinoma	1
Anamneza SI ili HOBP	1
Puls $\geq$ 110/min	1
Sistolni KP < 100mmHg	1
SaO₂ < 90%	1
Ukupan skor	
Nizak rizik	0
Visok rizik	$\geq$1

Klasifikacija PE

Skorašnja klasifikacija AHA bolesnika sa PE je:

Masivna PE

Akutno nastala PE sa održavajućom hipotenzijom (sistolni krvni pritisak <90 mmHg u trajanju od najmanje 15 minuta sa potrebom inotropne podrške, ali bez prisustva drugih razloga kao što su aritmija, hipovolemija, sepsa ili disfunkcija leve komore), odsustvo pulsa na periferiji ili trajna izražena bradikardija (SF <40 bpm sa ili bez znaka ili simptoma šoka).

Submasivna PE

Akutno nastala PE bez sistemske hipotenzije (sistolni krvni pritisak <90 mmHg i bez znakova disfunkcije DK ili miokardne nekroze).

Disfunkcija desne komore se definiše prisustvo bar jednog od sledećih kriterijuma:

- Dilatacija desne komore (odnos dijametara DK/LK > 0.9 na apikalnom preseku 4 šupljine) ili drugi znaci sistolne slabosti DK pri ehokardiografskom pregledu
- Dilatacija desne komore (odnos dijametara DK/LK > 0.9) na MSCT pregledu
- Porast vrednosti BNP (>90 pg/mL) ili N-terminal pro-BNP (>500 pg/mL)
- Elektrokardiografske promene (novonastali kompletni ili inkompletni blok desne grane, anteroseptalna ST elevacija ili depresija ili anteroseptalna inverzija T talasa) Miokardna nekroza se definiše rastom vrednosti troponina I (>0.4 ng/mL) ili troponina T (>0.1 ng/mL)

Niskorizična PE

Akutno nastala PE u odsustvu kliničkih markera loše prognoze koji definišu masivnu ili submasivnu PE.

Terapija bolesnika u akutnoj fazi PTE

U preporukama ESC iz 2014 godine za lečenje bolesnika sa PTE se predlaže sledeći algoritam upotrebe različitih vrsta terapije na osnovu prethodno što preciznije urađene procene stanja i rizika u kom se nalazi pacijent (30-36) a sastoji se iz:

- ❖ Hemodinamska potpore i podrške disanju
- ❖ Antikoagulantna terapija

- Parenteralna antikoagulantna terapija
- Vitamin K antagonisti
- Novi oralni antikoagulantni lekovi (Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban, Apiksaban)
- ❖ Trombolitička terapija
- ❖ Hirurška embolektomija
- ❖ Perkutana kateterom-usmerena terapija
- ❖ Venski filteri

Literatura

1. Piazza G, et al. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis . *Circulation* . 2006; 114 : e28–32
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* . 2008; 28 : 370–2
3. Torbicki A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism AHA 2011 scientific statement on pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2011; 123:1788–830. of the European Society of Cardiology (ESC) . *Eur Heart J* . 2008; 29 : 2276–315
4. Tang Y, et al. Ethnic differences in out-of-hospital fatal pulmonary embolism . *Circulation* . 2011; 123 : 2219–25
5. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism . *Lancet* . 2004; 363 : 1295–305
6. Zoller B, et al. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden . *Circulation* . 2011; 124 : 1012–20
7. Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial . *JAMA* . 2002; 288 : 321–33
8. Lidegaard O, et al. Venous thrombosis in users of nonoral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10 . *BMJ* . 2012; 344 : e2990
9. Jaff MR, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association . *Circulation* . 2011; 123 : 1788–830
10. Prandoni P, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer . *N Engl J Med* . 1992; 327 : 1128–33
11. Louzada ML, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism . *Circulation* . 2012; 126 : 448–54
12. Sorensen HT, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis . *Circulation* . 2011; 124 : 1435–41
13. Rogers MA, et al . Triggers of hospitalization for venous thromboembolism . *Circulation* . 2012; 125 : 2092–9
14. Agnelli G, et al. Acute pulmonary embolism . *N Engl J Med* . 2010; 363 : 266–74
15. Schouten HJ, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ* . 2012; 344 : e2985
16. Le Duc-Pennec A, et al. Diagnostic accuracy of singlephoton emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism . *Chest* . 2012; 141 : 381–7
17. Le Gal G, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score . *Ann Intern Med* . 2006; 144 : 165–71
18. Wells PS, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism . *Ann Intern Med*. 1998; 129 : 997–1005
19. Guyatt GH, et al. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines . *Chest* . 2012; 141 : 48S–52S

20. Lankeit M, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism . Chest . 2012; 141 : 916–22
21. Goldhaber SZ, et al. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International COoperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) . Lancet . 1999; 353 : 1386–9
22. Becattini C, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test . Eur Heart J . 2011; 32 : 1657–63
23. Konstantinides S, et al. Pulmonary embolism: risk assessment and management . Eur Heart J . 2012; 33 : 3014–22
24. Becattini C, et al. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation . 2007; 116 : 427–33
25. Klok FA, et al. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis . Am J Respir Crit Care Med . 2008; 178 : 425–30
26. Lankeit M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study . Circulation . 2011; 124 : 2716–24
27. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. J Thromb Haemost 2012;10(5): 743–750.
28. Quinlan DJ, et al. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials . Ann Intern Med . 2004; 140 : 175–83
29. Buller HR, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism . N Engl J Med . 2003; 349 : 1695–702
30. Aujesky D, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet . 2011; 378 : 41–8
31. Piazza G, et al. Management of submassive pulmonary embolism . Circulation . 2010; 122 : 1124–9
32. Wan S, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A metaanalysis of the randomized controlled trials . Circulation . 2004; 110 : 744–9
34. Konstantinides S, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism . N Engl J Med . 2002; 347 : 1143–50
35. Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. Abstract. ACC . 2013 34. Buller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism . N Engl J Med . 2012; 366 : 1287–97
36. Park JH¹, Park YS, Park SJ, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW. Midventricular peak systolic strain and Tei index of the right ventricle correlated with decreased right ventricular systolic function in patients with acute pulmonary thromboembolism. Int J Cardiol. 2008 Apr 25;125 (3): 319-24
37. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, Shekar PS, Kling S, Shernan SK, Rosenberge P, Nowak-Machen M. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. Heart, Lung and Vessels. 2015; 7(2): 151-158
38. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008;371(9621):1343–1352.

Abstract

Pulmonary embolism is a common, potentially lifethreatening cardiopulmonary illness. The mortality rate associated with PE is 15% in the first 3 months after diagnosis and, in nearly 25% of the cases, present with sudden death. Venous thromboembolism denotes pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Pulmonary embolism (PE) refers to embolization of usually thrombotic material to pulmonary arteries, with complete or partial occlusion of one or more of their branches. Venous stasis, hypercoagulability, and endothelial damage predispose to VTE in presence of various clinical conditions. Pulmonary embolism should be suspected in all patients who present with new or worsening dyspnoea, chest pain, or sustained hypotension without an alternative obvious cause, but the diagnosis is confirmed by objective testing in only about 20% of patients. Proper diagnostic imaging, using scores for assessment of clinical probability and clinical decisions in managing of these patients would improve their prognosis.

**PRVI KONGRES OGRANKA AMERIČKOG KOLEDŽA
KARDIOLOGA ZA SRBIJU I REPUBLIKU SRPSKU**

***FIRST CONGRESS OF THE AMERICAN COLLEGE OF
CARDIOLOGY CONSORTIUM CHAPTER OF SERBIA AND
REPUBLIC OF SRPSKA***

Praktični aspekti i komparativna analiza
ACC/AHA i ESC preporuka u Srbiji 2016.
(PRACSIS 2016)

*Practical aspects and comparative analysis of
ACC/AHA and ESC guidelines in Serbia 2016
(PRACSIS 2016)*



AMERICAN
COLLEGE *of*
CARDIOLOGY

Osnovano 2015
Founded 2015



U saradnji sa projektom i kampanjom „25 by 25”
Svetske federacije za srce
*As a part of the global „25 by 25” campaign
of the World Heart Federation*

09-10. maj 2016. godina, Hotel „M Best Western”, Beograd
May 09-10, 2016, Hotel „M Best Western”, Belgrade



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org