



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 33 Broj 2 2014. godina

GLAVNI UREDNIK EDITOR-IN-CHIEF

Miodrag Ostojić

POMOĆNICI GLAVNOG UREDNIKA ASSOCIATE EDITORS

Rade Babić
Marina Deljanin Ilić
Lazar Davidović
Ana Đorđević Dikić
Petar Đukić
Miodrag Grujić
Ida Jovanović
Tomislav Jovanović
Vladimir Kanjuh
Goran Milašinović
Predrag Mitrović

Ivana Nedeljković
Velibor Obradović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milica Prostran
Đorđe Radak
Arsen Ristić
Dejan Sakač
Goran Stanković
Jelena Stepanović
Siniša Stojković
Bosiljka Vujisić Tešić

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Milan Nedeljković

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapić
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapić

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

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

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Srđan Bošković
Danica Cvetković Matić
Nada Čemerlić Adžić
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinać
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koračević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević

Bratislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Oprić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Tatjana Potpara
Katica Pavlović
Milan Pavlović
Jovan Peruničić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević
Radovanović
Miljko Ristić
Dragan Sagić
Dejan Simeunović
Slavko Simeunović
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojišić
Jovica Šaponjski
Miroslav Štajnić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapić
Branka Terzić
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Mihajlo Zdravković

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athannasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardi (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 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

PREDSEDNIK / PRESIDENT

Zoran Perišić

BUDUĆI PREDSEDNIK / PRESIDENT ELECT

Branko Beleslin

PRETHODNI PREDSEDNIK / PAST PRESIDENT

Milan Nedeljković

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Jovan Peruničić
Jon Omoran
Dragan Đorđević
Miloje Tomašević
Ana Đorđević Dikić

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Milan Dobrić

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

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskom putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise urednički 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 uredničkim odborom.

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

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

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

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

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

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

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

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

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

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

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

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

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

Originalni rad ne treba da prelazi 4000 reči.

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

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da bude 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 prelaze 5000 reči.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvisudovi.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.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 33 Broj 2 2014. godina

Sadržaj

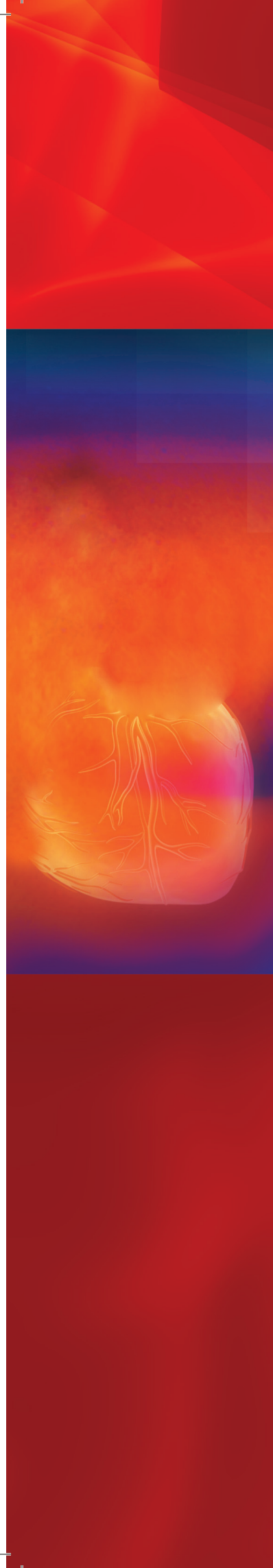
- Ehokardiografija u akutnom koronarnom sindromu** 87
The role of echocardiography in acute coronary syndrome
Teodora Stanojlović, Milan Pavlović, Snežana Čirić, Lazar Todorović, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Milena Radosavljević, Svetlana Petrović Nagorni, Vesna Atanasković, Vesna Topić
- Elektrokardiografsko utvrđivanje infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta** 92
Electrocardiographic determination of myocardial infarction with ST-segment elevation
Dušanka Kutlešić Kurtović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Marko Lazović, Lazar Todorović, Goran Koraćević, Tomislav Kostić, Miomir Ranđelović, Milan Živković, Sonja Šalinger Martinović, Emina Dimitrijević, Dragana Stanojević, Vesna Mitić, Vesna Atanasković, Vladimir Stojanović
- Diferencijalna dijagnoza akutnog infarkta miokarda i njegove etiologije: 7 stanja iz prakse u kojima je život bolesnika ugrožen** 101
Differential diagnosis of acute myocardial infarction and its etiology: 7 life threatening clinical conditions
Goran Koraćević, Emina Dimitrijević, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Tomislav Kostić, Aleksandar Stojković, Žaklina Ristić, Miomir Ranđelović, Miodrag Damjanović Miodrag, Danijela Đorđević Radojković, Dušanka Kutlešić Kurtović, Goran Damjanović, Sonja Dakić
- Procena ishemijskog i hemoragijskog rizika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom** 105
Evaluation of ischemic and hemorrhagic risk in patients with acute coronary syndrome
Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Nebojša Krstić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Ružica Janković, Snežana Čirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Teodora Stanojlović, Miomir Ranđelović, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Dragana Stanojević, Predrag Cvetković
- Otvaranje koronarne arterije u primarnim PCI ne znači uvek i optimalni protok i najpovoljniji ishod za bolesnika – tretman „no reflow” fenomena** 110
The opening of the coronary arteries in primary PCI does not mean always the optimum flow and optimum outcome for patients - treatment of no-reflow phenomenon
Milan Živković, Zoran Perišić, Nenad Božinović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Tomislav Kostić, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović
- Terapija akutnog infarkta miokarda bez aterotromboze koronarne arterije** 116
Therapy of acute myocardial infarction without coronary artery atherothrombosis
Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Milan Živković, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Vladimir Eraković, Ružica Janković Tomašević, Danijela Đorđević Radojković, Dušanka Kutlešić Kurtović, Miomir Ranđelović, Lazar Todorović
- Prevenција tromboze stenta** 123
Prevention of stent thrombosis
Miodrag R. Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Milan Živković, Danijela Đorđević Radojković, Goran Koraćević, Snežana Čirić Zdravković, Lazar Todorović, Dragana Stanojević
- Stres hiperglikemija u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta** 128
Stress hyperglycemia in ST elevation myocardial infarction
Danijela Đorđević Radojković, Goran Koraćević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Ružica Janković Tomašević, Sonja Šalinger Martinović, Snežana Čirić Zdravković, Dragana Stanojević
- Antitrombotična terapija bolesnika sa akutnim gastrointestinalnim krvarenjem** 133
Antithrombotic therapy in patients with acute gastrointestinal bleeding
Ružica Janković Tomašević, Emina Dimitrijević, Svetlana Apostolović, Danijela Đorđević Radojković, Gordana Petrović, Svetlana Petrović Nagorni, Vesna Atanasković, Dragana Stanojević, Miodrag Damjanović, Vesna Mitić

Terapija srčane insuficijencije u akutnom koronarnom sindromu <i>Therapy of heart failure in acute coronary syndrome</i> <i>Lazar Todorović, Vesna Atanasković, Vesna Mitić, Svetlana Petrović Nagorni, Ružica Tomašević, Sonja Dakić, Dragana Stanojević</i>	139
Terapija poremećaja srčanog ritma u akutnom koronarnom sindromu <i>Therapy of arrhythmias in acute coronary syndrome</i> <i>Miomir Randelović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Goran Koraćević, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Marko Lazović, Snežana Ćirić Zdravković, Todorović Lazar</i>	143
Privremeni veštački vodič srčanog ritma u terapiji akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom <i>Temporary pacemaker in therapy of STEMI</i> <i>A. Stojković, Z. Perišić, T. Kostić, L. Todorović, M. Pavlović, G. Koraćević, P. Cvetković, M. Krstić</i>	149
Kontrasna nefropatija i perkutane koronarne intervencije <i>Contrast nephropathy and percutaneous coronary interventions</i> <i>Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Zoran Perišić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović, Aleksandar Stojković, Boris Đinđić, Emina Dimitrijević, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Slavoljub Mitov</i>	153
Medikamentozna terapija nakon akutnog koronarnog događaja <i>Contrast nephropathy and percutaneous coronary interventions</i> <i>Svetlana Petrović Nagorni, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević</i>	157
Trojna antitrombotička terapija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i koronarnom bolešću <i>Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease</i> <i>Milan Pavlović, Vladimir Stojanović, Nebojša Krstić, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Teodora Stanojlović, Miomir Randelović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Aleksandar Stojković, Ružica Janković, Svetlana Petrović-Nagorni, Tomislav Kostić, Nenad Božinović</i>	162
Primarna i sekundarna prevencija naprasne srčane smrti u koronarnoj bolesti <i>Primary and secondary prevention of sudden death in coronary artery disease</i> <i>Tomislav Kostić, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Predrag Cvetković, Mirko Krstić, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Sonja Šalinger Martinović, Dragana Stanojević, Milan Živković, Nenad Božinović</i>	166
Upravljanje organizacionim promenama: Sistemijski pristup kontroli koronarne bolesti u Srbiji <i>Management of organizational changes: A systemic approach to coronary artery disease control in Serbia</i> <i>Nevena Karanović, Tomica Milosavljević</i>	166

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 Ostojić, Godina 4,
Volumen 33, Broj 2
Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije
2014-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

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



Simpozijum TERAPIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Niš, organizuje zajedno sa Kardiološkom sekcijom Srpskog lekarskog društva i Udruženjem kardiologa Srbije Simpozijum TERAPIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA od 29 - 31. maja 2014. na Kopaoniku. Simpozijum kardiologa klinika organizuje maja meseca svake druge godine, od 2004. godine, i do sada je održano pet Simpozijuma: dva puta u Vrnjačkoj Banji, Soko Banji, na Kopaoniku i u Nišu. Svaki put je učešće uzelo preko 400 lekara.

Stručni program Simpozijuma TERAPIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA je namenjen pre svega lekarima koronarnih jedinica i intenzivnih nega ali i lekarima domova zdravlja koji nastavljaju praćenje bolesnika, posle otpusta iz bolnice. Akutni koronarni sindrom je problem sa velikim medicinskim i društvenim značajem, jer je vodeći razlog morbiditeta i mortaliteta i u razvijenim zemljama i kod nas. Simpozijum je prilika da se razmotre novine u vezi dijagnostike i terapije koronarne bolesti, ali i za druženje lekara kardioloških centara Srbije.

Rukopisi predavanja na Simpozijumu su publikovani in extenso u ovom Suplementu časopisa Udruženja kardiologa Srbije SRCE I KRVNI SUDOVI i zato smo zahvalni Uređivačkom odboru časopisa.

maja 2014.

Predsednik Naučnog odbora



Prof dr Milan Pavlović

Ehokardiografija u akutnom koronarnom sindromu

Teodora Stanojlović, Milan Pavlović, Snežana Ćirić, Lazar Todorović, Svetlana Apostolović, Sonja Martinović Šalinger, Milena Radosavljević, Svetlana Petrović Nagorni, Vesna Atanasković, Vesna Topić

Klinika za Kardiovaskularne bolesti Klinički centar Niš

Sažetak

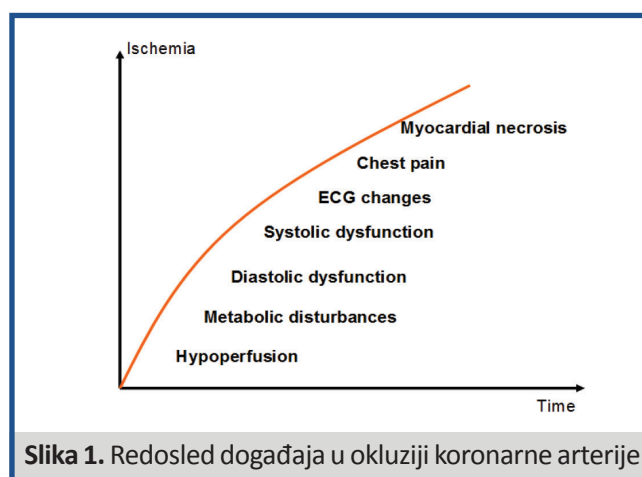
Ehokardiografija je neinvazivna dijagnostička metoda koja se primenjuje kod pacijenta sa grudnim bolom. Izazov za doktora je da pravilno dijagnostikuje pacijenta sa atipičnim simptomima ili nedijagnostičkim elektrokardiografskim promenama. Ehokardiografija je korisna u trijaži pacijenata sa akutno nastalim bolom u grudima ili dispnejom. Ehokardiogramom možemo utvrditi kako infarkt lokalizaciju tako i ekstenziju infarkta i dobiti informacije o funkciji leve i desne komore. Upotrebljava se za stratifikaciju rizika nakon infarkta miokarda i evaluaciju reperfuzivne terapije. Ehokardiogram nam pomaže da dijagnostikujemo komplikacije infarkta, kao što su akutna mitralna regurgitacija, ruptura zida komore, perikardni izliv, ruptura interventrikularnog septuma i nastajanje tromba u komori. Transtorakalna ehokardiografija predstavlja brzu i jeftinu metodu koja se primenjuje pored kreveta pacijenta u cilju postavljanja dijagnoze i praćenju pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom.

Ključne reči ehokardiografija, akutni koronarni sindrom, miokardni infarkt

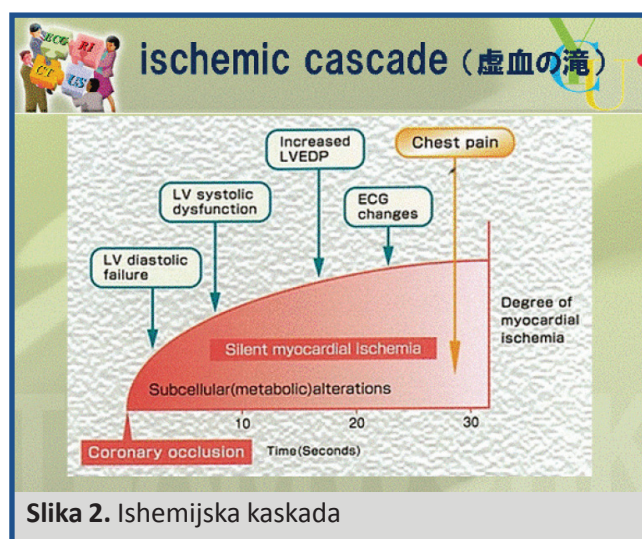
Ehokardiografija je obavezni deo procedure postavljanja dijagnoze akutnog koronarnog sindroma (AKS). Ima veliku ulogu u diferencijalnoj dijagnostici grudnog bola, što je usko povezano sa dijagnostikom AKS-a i ima veliku ulogu u diferencijalnoj dijagnostici patoloških promena na elektrokardiogramu (EKG) koje nameću dijagnozu AKS-a. Od velike je pomoći i u praćenju i evaluaciji pacijenata sa AKS-om, otkrivanju komplikacija akutnog infarkta miokarda (AIM) i daje značajan doprinos u proceni prognoze ovih pacijenata.

Uloga ehokardiografije u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi akutnog koronarnog sindroma

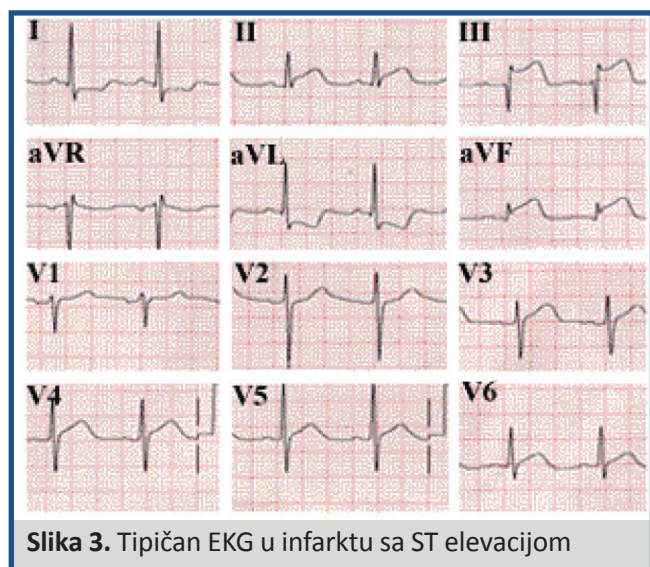
Iako 5–15 % pacijenata koji razvijaju kliničku sliku akutnog infarkta miokarda (AIM) nemaju bol u grudima, **grudni bol** se smatra osnovnim simptomom akutnog koronarnog sindroma. Prema nekim ispitivanjima, 40 % pacijenata koji se pojave sa grudnim bolom u urgentnim ambulantama imaju kardijalni problem.¹ To nije uvek infarkt srca, ali osim EKG-a, ehokardiografija će pomoći u postavljanju ispravne dijagnoze i utvrđivanju uzroka tog bola. Ukoliko se ispostavi da je u pitanju infarkt srca, zbog činjenice da 1–2 % pacijenata sa akutnom disekcijom torakalne aorte razvija istovremeno EKG sliku infarkta srca sa ST elevacijom (STEMI), jasno je da je najbezbednija situacija uraditi ehokardiografski pregled na prijemu svim pacijentima sa dijagnozom STEMI. Po evropskim preporukama opravdanost izvođenja ove vrste imidžing metode na prijemu pacijenata sa STEMI na nivou je klase IIb i nivoom dokaza C, po američkim je



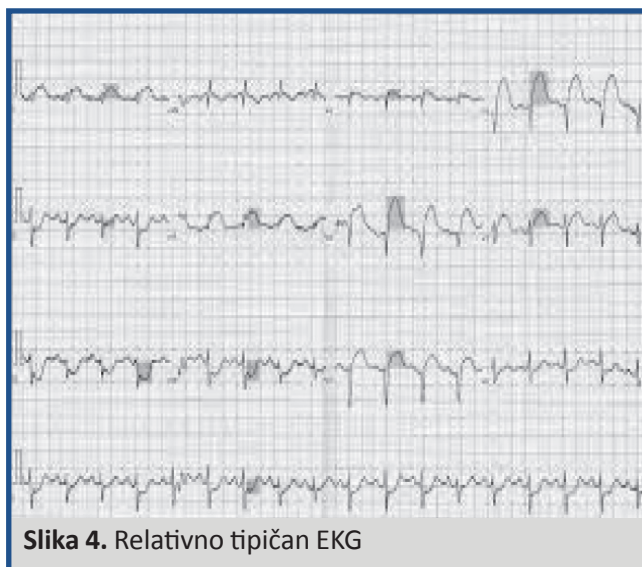
Slika 1. Redosled događaja u okluziji koronarne arterije



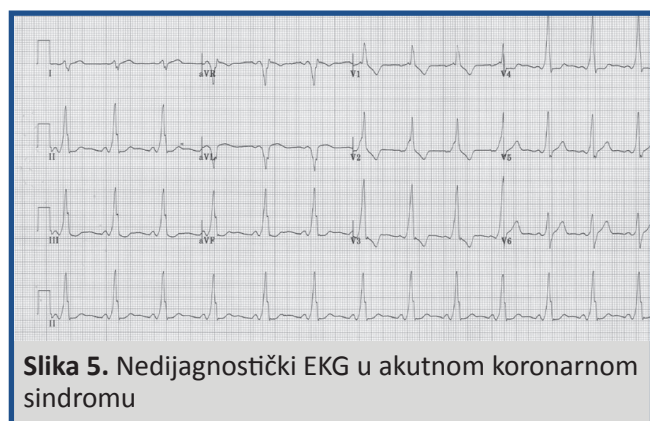
Slika 2. Ishemijska kaskada



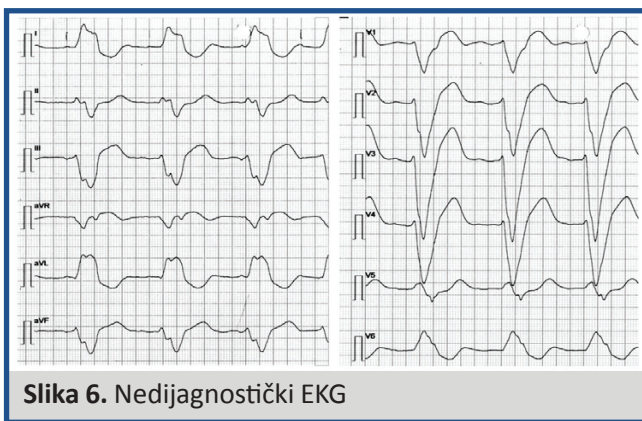
Slika 3. Tipičan EKG u infarktu sa ST elevacijom



Slika 4. Relativno tipičan EKG



Slika 5. Nedijagnostički EKG u akutnom koronarnom sindromu



Slika 6. Nedijagnostički EKG

klasa I, nivo dokaza C u svim situacijama, gde se zbog ovog pregleda, neće odložiti početak koronarografije i skratiti vreme „bol-balon“.^{2,3}

Činjenica je takođe da svaki bol u grudima nije infarkt srca. Takođe je poznato da infarkt srca bez ST elevacije (NSTEMI) ne mora da pokaže EKG promene, ali može (a ne mora) na ehokardiografskom nalazu da registruje regionalne ispade kontraktiliteta. Po evropskim preporukama, ehokardiografija je na nivou klase I, nivo dokaza C u odnosu na doprinos postavljanju date dijagnoze. Nestabilna angina, zbog stanja ošamućenog miokarda, takođe može pokazati regionalne ispade kontraktiliteta, kako u toku, tako i van anginoznog napada. Takav pacijent može imati normalan EKG, sa prisutnim anginoznim bolom ili bez njega u trenutku pregleda. Ultrazvučnim pregledom srca za nekoliko minuta možemo utvrditi da li ima regionalnih ispada kontraktiliteta i razrešiti dilemu.⁴

Svaki EKG nije dovoljno indikativan za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda.

EKG može pokazati ST elevaciju i u drugim kardiološkim dijagnozama: 1) akutnom perikarditisu; 2) hipertrofiji leve komore; 3) hiperkaliemiji; 4) brugade Sy; 5) bloku leve grane. U diferentovanju ovih dijagnoza u odnosu na akutni infarkt ehokardiografija dobija na značaju. Osnovni ehokardiografski parametar na osnovu koga procenjujemo razvoj infarkta je asinergija, disinergija ili hipokineza

određene regije komora. Ako je sistolno debbljanje manje od 50 % dijastralne debljine zida, možemo govoriti o hipokinezi. Ukoliko je takoreći ista debljina zida u sistoli i dijastrali, reč je o akinezi i ukoliko zid u sistoli čini kontrapokret, reč je o diskinezi. Ovaj šematski prikaz promena nije tako jednostavan i zahteva uvežbanog i iskusnog sonografistu. Poznato je da u prvim danima razvoja infarkta kontralateralni zidovi pokazuju kompenzatornu hiperkontraktilnost u preko 69 % akutnih infarkta srca. Moguće je razvijanje infarkta NSTEMI i da nema promena u kontraktilnosti, jer kvantum nekrotizirajućeg tkiva nije dovoljan da utiče na regionalnu kinetiku mišićnog zida. Da stvar bude još komplikovanija, ehokardiografski nalaz asinergije, sam po sebi, ne znači da je u pitanju akutni infarkt miokarda, jer može biti posledica ranijeg infarkta. Asinergija inače nije specifičan znak infarkta, jer se pojavljuje i u drugim oboljenjima, kao što su: akutni miokarditis, kardiomiopatija, Tako-Tsubo Sy, oboljenjima srca u kojima dominira volumen-opterećenje desnog srca, bloku grane, stanju posle operacija na otvorenom srcu, posle implaniranja PM-a, kod postojanja Sy WPW-a.

Nesumnjivo je velika uloga ehosonografije u postavljanju dijagnoze i diferencijalne dijagnoze AKS-a. Senzitivnost ove metode je 90–95 %, ali je mala specifičnost svega 80 %. Negativna prediktivna vrednost je takođe velika i kreće se između 95 i 99 %, što nam govori da ćemo pogrešiti samo kod pacijenata sa „mikroinfarktima“, ako slepo verujemo EKG-u i ehokardiogramu.⁶

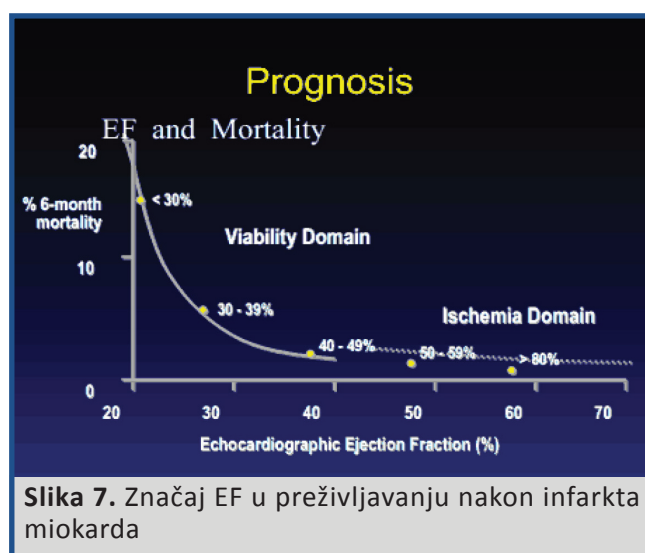
Uloga ehokardiografije u proceni zone infarkta miokarda i funkcije leve komore

Procenjujući lokalizaciju infarktne zone daje doprinos i u terapijskom smislu. Poznata je mogućnost da EKG nalaz navodi na dijagnozu infarkta inferiorne lokalizacije, dok se koronarografski utvrdi okluzija prednje descendente arterije. Sistemom skorovanja se donekle kvantifikuje veličina infarktne zone. Da bi se poboljšala preciznost i povećala tačnost ovih rezultata, uvedena je kontrastna ehokardiografija i 2D speckle tracking i 2D Strain ehokardiografija.⁷

Ehokardiografski parametri koji učestvuju u prognozi nakon AIM

1. EF
2. Ekspanzija infarktne zone i prisustvo aneurizme
3. Endsistolni volumen
4. Visok rezultat skora
5. Tip punjenja leve komore
6. Odnos E/e'
7. Vijabilnost

1. Ejekciona frakcija kao prediktor preživljavanja nakon AIM

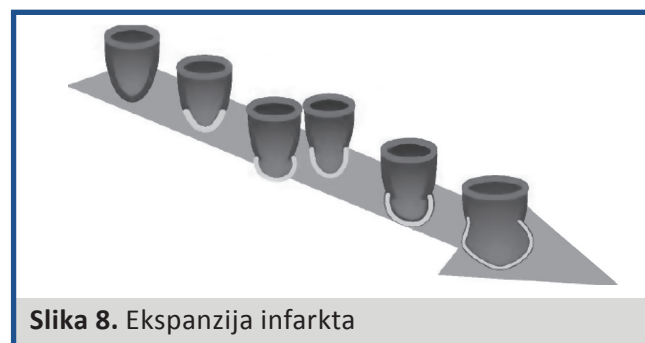


U akutnoj fazi može biti normalna EF iako je veličina infarkta velika. Razlog za to je na jednoj strani kompenzatorna hiperkontraktilnost suprotnih regija, a na drugoj uravnoteženo uvećanje sistolnog i dijastolnog volumena. Inače, sniženje EF u AIM je loš prognostički marker, naročito u jednogodišnjem preživljavanju.⁸

2. Ekspanzija infarktne zone i formiranje aneurizme

Akutno smanjena debljina zida na vrednosti 5 do 8 mm leve komore, stvaranje aneurizmatičke dilatacije zida komore, bez prisutnog ožiljnog tkiva, jer se sve događa u prvih 24 do 72 h od početka transmuralnog infarkta, predstavlja definiciju ekspanzije infarkta. Pacijenti sa prisutnom ekspanzijom su kandidati za formiranje prave aneurizme kada se za šest nedelja završi proces

ožiljavanja. Ehokardiografskim praćenjem zone infarkta u odnosu na okolnu zonu već u prva 3 dana može se prosuditi da li ima ekspanzije ili ne.⁹



3. Endsistolni volumen

Povećanje endsistolnog volumena iznad 95 ml, značajno povećava lošu prognozu pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Predstavlja predznak buduće dilatacije komore ukoliko nije prisutna u ranoj fazi infarkta.

4. Visok rezultat skora

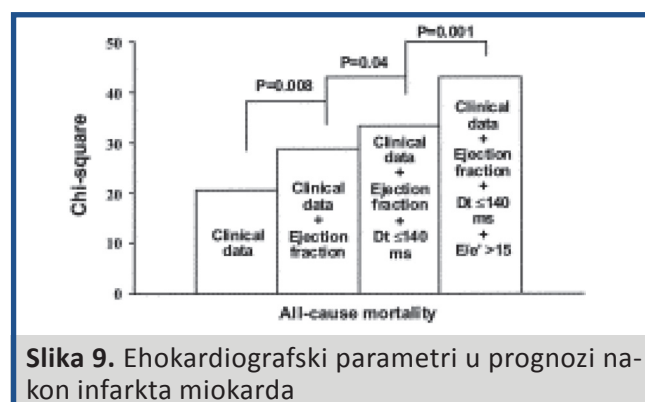
Najnovija segmentna podela je na 17 segmenata, po preporuci Američkog udruženja za ehokardiografiju. Vrednosti skora iznad 2 predstavljaju loš prognostički znak za buduće preživljavanje i nastajanje srčane insuficijencije i malignih aritmija.

5. Tip punjenja leve komore

Odnosom max brzine talasa E i talasa A određujemo tip punjenja leve komore, te ako je ovaj odnos E/A jednak ili veći od 2, reč je o restriktivnom tipu punjenja, koji je loš prognostički znak nakon AIM. Uz ovaj parametar ide i smanjenje deceleracionog vremena E talasa ispod 150 msec. U novijim studijama je dokazano da je ovaj parametar jači, nezavisan prognostički marker petogodišnjeg preživljavanja pacijenta nakon AIM od parametra sistolne funkcije EF.¹⁰

6. Odnos E/e'

Ovaj parametar se dobija TDI, postavljanjem uzorka na nivou lateralnog ili septalnog anulusa. Parametar E/e' je parametar dijastolne funkcije leve komore i zavisn je od pritiska punjenja leve komore. Ukoliko se dobije vrednost iznad 15 za septalni e' , ili iznad 12 za lateralni e' , ili veći od 13 za prosečni e' u ranoj fazi infarkta, znak je buduće srčane insuficijencije i značajnog mortaliteta.¹¹



7. Vijabilnost

U subakutnoj fazi infarkta može se uraditi dobutamin test na vijabilnost. Ovaj parametar je od pomoći kod procene da li treba pristupiti revaskularizaciji ili ne u situaciji kada to nije najjasnije.

Uloga ehokardiografije u detektovanju komplikacije AIM

- Akutna mitralna regurgitacija-ishemija-ruptura papilarnog aparata
- Ruptura septuma
- Ruptura slobodnog zida-Pseudoaneurizma
- Tromb u LK
- Aneurizma LK
- Perikardni izliv
- Infarkt desnog srca
- Detektovanje opstrukcije izlaznog trakta LK koja bi mogla biti uvod u rupturu slobodnog zida (tip III)

Ruptura mitralnog aparata: mitralne horde, baze ili glave papilarnog mišića se najčešće dešava između drugog i sedmog dana od početka infarkta i javlja se sa učestalošću od 1 %. Češća je kod inferiornih infarkta. Akutna mitralna regurgitacija ne mora da bude na terenu rupture mitralnog aparata i najčešće nije, već je direktno posledica ishemijom zahvaćene regije ili indirektno posledica velike površine nekroze miokarda, remodelovanja ili dilatacije leve komore.

Ruptura intraventrikularnog septuma se javlja kod 0,5 do 2 % akutnih infarkta srca. Češća je kod anteriornog infarkta.¹¹

Ruptura slobodnog zida se javlja u 3 % pacijenata sa AIM i može biti praćena tamponadom perikarda sa tipičnom ehokardiografskom slikom.^{12,13}

Svaka od ovih komplikacija infarkta uvodi pacijenta u hemodinamski nestabilno stanje i ehokardiografija, kao brza, "bed side" metoda pomaže u donošenju odluke o hitnom kardiohirurškom zbrinjavanju ovih bolesnika.¹⁴

Ehokardiografija nam pruža mogućnost da detektujemo i pratimo pojavu tromba, aneurizme i perikardnog izliva i pravilno usmerimo dalji terapijski tretman pacijenata.

Uz kliničku i EKG sliku infarkta desnog srca, ehokardiografskim parametrima-EF desne komore i veličina trikuspidne regurgitacije dodatno procenjujemo zahvaćenost iste i pratimo nejn oporavak.

U novijim studijama se insistira i na proceni prisustva opstrukcije izlaznog trakta leve komore. Prvi razlog je primena adekvatne terapije. Drugi razlog je činjenica da ona predstavlja moguću patofiziološku osnovu za razvoj mehaničke komplikacije – rupture slobodnog zida.

Prednosti ehokardiografije kao metode u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma su mnogostruke: brzina primene metode, izvođenje pregleda pored nosila ili kreveta, mogućnost višestrukog ponavljanja i veliki broj korisnih informacija koje pomažu u postavljanju dobre dijagnoze, terapijskom pristupu, praćenju pacijenta i prognostičkoj proceni ovih bolesnika. Za sve to je potreban iskusan, uvežban i dostupan ehokardiografista. Sa razvojem tehnologije osvajaju se i novi modaliteti ehokardiografije, utvrđuju novi parametri koji doprinose boljoj proceni pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom.

Literatura

1. Neskovic AN, Hagendorff A. Echocardiography in the emergency room. Galiuto L, Badano L, Fox K, Sicari R, Zamorano HL (eds) The EAE Textbook of Echocardiography. 2011; 431-445.
2. C.W. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST elevation Eur Heart J (2011)32, 3006-3008
3. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 2003; 42:954–70
4. Greaves SC; Role of Echocardiography in acute coronary syndromes. Heart;2002;88:419-425
5. I. I. Gerber, E.Foster. Echocardiography in the Coronary Care unit:management of acute MI, detection of complication, and prognostic implication. Practice of Clinical Echocardiography-Otto M.C. editor; Elsevier, 200700305-315
6. W.F. Armstrong, T. Ryan. Echocardiography and coronary artery disease. Lippincott Williams and Wilkins; 2010. pp. 427-472
7. M. Esmailzadeh, M. Parsaee, M. Maleki. Role of Echocardiography in Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction, J Tehran Heart Cent. Jan 2013; 8(1):1-13
8. T.W.Galema, M.L. Geleijnse, S.C. Yap et al. Assessment of ventricular ejection fraction after myocardial infarction using contrast echocardiography, EHJ Cardiovascular Imaging, Vol 9(2) pp250-254
9. F. A. Flachskampf, M. Schmidt, C. Rost et al. Cardiac imaging after myocardial infarction, Eur Heart J, 2011; 32(3) : 272-283
10. G.S.Hills, K. Ujino, M. Slot et al.Echocardiographic index of increased left ventricular filling pressure and dilatation after acute myocardial infarction. J Am Soc. Echocardiography 2006; 19: 450
11. S. M. John, C.H. Scott. A prediction rule for left ventricular dilatation post-MI?. Eur Heart J. 2002; 23: 509-511
12. A.S.Koh, Y.J.Loh, Y. P. Lim et al.Ventricular septal rupture following acute myocardial infarction. Acta Cardiol. 2011; 66: 225-230
13. M. Dencker, G. Tasevska, D. Grule et al. Unexpected rupture of left ventricular free wall in the echo-lab. Eur J Echocardiography, 2008; 9: 92-95
14. Neskovic AN, Flachskampf FA, Picard MH (eds). Echocardiography in complications of acute myocardial infarction. Emergency Echocardiography. 2005; 147-164.

Abstract

The role of echocardiography in acute coronary syndrome

Teodora Stanojlović, Milan Pavlović, Snežana Ćirić, Lazar Todorović, Svetlana Apostolović, Sonja Martinović Šalinger, Milena Radosavljević, Svetlana Petrović Nagorni, Vesna Atanasković, Vesna Topić

Clinic for Cardiovascular disease, Clinical Centre Niš

Echocardiography is a non-invasive diagnostic technique for the management of patients with chest pain. The challenge for the physicians is to identify patients with atypical symptoms or non-diagnostic electrocardiogram changes. Echocardiography is very useful in triage of patients with acute chest pain or dyspnea. An echocardiogram can also help in defining of localisation and extension of an infarction and in assessing overall function of the left and right ventricles. It has also been used in risk stratification after myocardial infarction and to evaluate reperfusion therapies. In addition, an echocardiogram can help to identify complications, such as acute mitral regurgitation, left ventricle rupture, pericardial effusion, intraventricular septum rupture and left ventricular mural thrombus formation. Transthoracic echocardiography provides a quick and cheap bedside method of diagnosis and evaluation of patients with acute coronary syndrome.

Keywords: *Echocardiography, Acute Coronary Syndrome, Myocardial infarction*

Elektrokardiografsko utvrđivanje infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Dušanka Kutlešić Kurtović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Marko Lazović, Lazar Todorović, Goran Koraćević, Tomislav Kostić, Miomir Ranđelović, Milan Živković, Sonja Šalinger Martinović, Emina Dimitrijević, Dragana Stanojević, Vesna Mitić, Vesna Atanasković, Vladimir Stojanović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak

Elektrokardiogram (EKG) je integralni deo dijagnostičkog protokola kod pacijenata sa suspektim infarktom miokarda koji bi trebalo uraditi u što kraćem vremenskom periodu od početka simptoma (optimalno u prvih 10 minuta). Pored standardnih, dodatne odvođe, trebalo bi uvek uzeti u obzir kod pacijenata koji se prezentuju sa ishemijskim bolovima u grudima i sa nedijagnostičkim inicijalnim EKG-om (V7, V8 i V9 i desni prekordijalni odvodi). Zbog dinamičke prirode samog procesa potrebno je serijsko ili kontinuirano praćenje EKG odvođa. Na osnovu lokalizacije EKG promena određuje se lokalizacija infarkta i verovatna „infarktna arterija“. U perakutnoj fazi infarkta miokarda T talasi postaju visoki i uski. Ovi T talasi se često nazivaju hiperakutni T talasi. Ubrzo nakon toga dolazi do inverzije T talasa. Elevacija ili depresija ST segmenta je druga promena koja se događa akutno u evoluciji infarkta. Elevacija ST segmenta označava leziju, tj. ozbiljnu ozledu miokarda. Prolongirana i novonastala elevacija ST segmenta (> 20 min.), naročito kada je udružena sa recipročnom depresijom ST segmenta, obično odražava akutnu okluziju koronarne arterije koja rezultuje miokardnom nekrozom. Pojava novih Q zubaca dokazuje da je nastupila ireverzibilna smrt miocita. Nemaju svi infarkti miokarda Q zupce. Ranije se mislilo da je za nastanak Q zubaca potrebno da infarkt zahvati celu debljinu zida miokarda, zbog toga se govorilo o transmuralnim, odnosno subendokardijalnim infarktima. Ipak, patološke studije nisu pronašle velike korelacije između nastanka Q zubaca i činjenice da li je infarkt transmuralni ili subendokardni. Zbog ovoga je napuštena stara terminologija, iako je bila deskriptivna, i uvedena nova koja opisuje „infarkte sa Q zupcima“ i „infarkte bez Q zubaca.“ Međutim, sam po sebi, EKG je nedovoljan za postavljanje dijagnoze akutne ishemije miokarda ili infarkta miokarda, zbog toga što devijacija ST segmenta može postojati i u drugim patološkim stanjima. EKG bi trebalo tumačiti u sklopu celokupne kliničke slike.

Ključne reči EKG, infarkt miokarda, ST elevacija

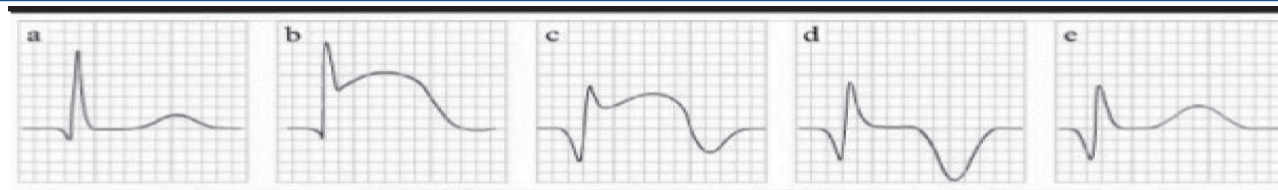
Elektrokardiogram (EKG) je integralni deo dijagnostičkog protokola kod pacijenata sa suspektim infarktom miokarda koji bi trebalo uraditi u što kraćem vremenskom periodu od početka simptoma i tačno ga interpretirati (optimalno vreme bi bilo u prvih 10 minuta). (1) Praćenje dinamičkih promena na EKG-u za vreme akutne ishemije miokarda često zahteva višestruko ponavljanje EKG-a, naročito ukoliko inicijalno urađeni EKG nije dijagnostički validan. Serijsko snimanje EKG-a kod simptomatskih pacijenata sa inicijalno nedijagnostičkim EKG-om trebalo bi izvoditi u intervalu od 15 do 30 minuta, a ukoliko postoji mogućnost poželjno je kontinuirano praćenje 12-kanalnog EKG-a.

Akutne ili evolutivne promene na ST-T segmentu i Q zupcu, kada se jave, mogu pružiti informacije o vremenu nastanka događaja, mogu da identifikuju arteriju odgo-

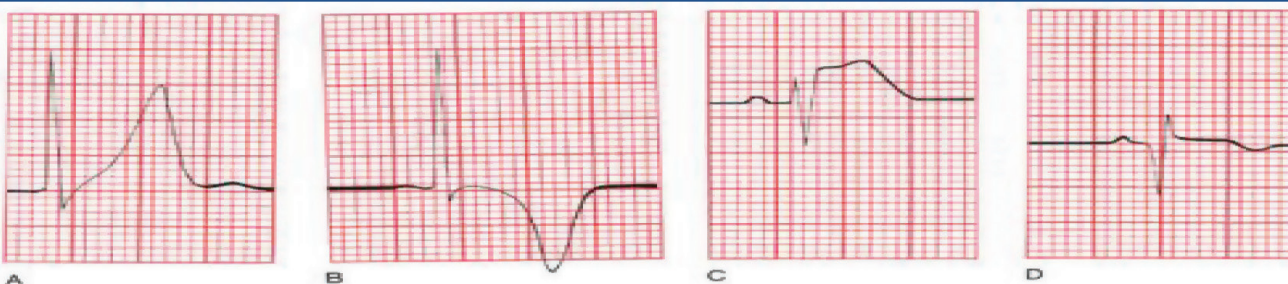
vornu za koronarni događaj, postojanje kolaterala, procene zahvaćenost miokarda, mogući rizik i prognozu, kao i da odrede način lečenja.²

Duboka depresija ST segmenta i negativni T talasi koji se javljaju u više odvođa na EKG-u, udruženi su sa težim stepenom miokardne ishemije i lošijom prognozom. Drugi EKG znaci povezani sa akutnom ishemijom miokarda su srčane aritmije, interventrikularni i/ili atrioventrikularni poremećaji provođenja, kao i gubitak prekordijalnih R zubaca.

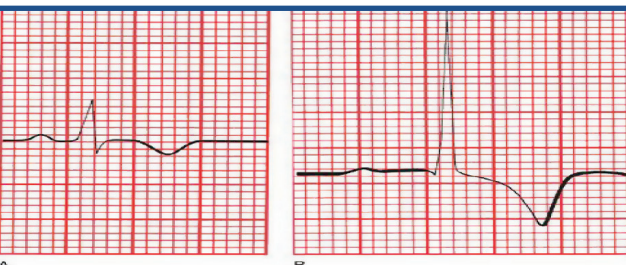
Sam po sebi, EKG je nedovoljan za postavljanje dijagnoze akutne ishemije miokarda ili infarkta miokarda, zbog toga što devijacija ST segmenta može postojati i u drugim stanjima kao što su akutni perikarditis, hipertrofija leve komore, blok leve grane, Brugada sindrom, „stress“ kardiomiopatija i sindrom rane repolarizacije.²



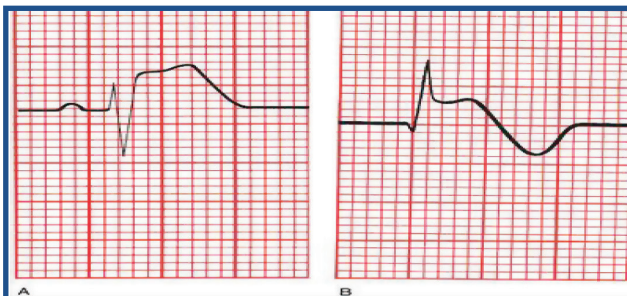
Slika 1. Shematski prikaz evolucije AIM u direktnim odvodima: a-pre infarkta; b-infarkt u nastajanju; c-akutna faza; d-subakutna faza i e-hronična faza. Otto LA, Aufderheide TP. Evaluation of STE criteria for the prehospital electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994;23:17–24.



Slika 2. Visok i simetričan T talas kod pacijenta s akutnim infarktom. (B) Isti odvod EKG-a dva sata kasnije, vidi se inverzija talasa. Goertch M. Myocardial infarction. *U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis*. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;



Slika 3. Simetrična inverzija T talasa kod pacijenta sa ishemijom. (B) Primer asimetrične inverzije T talasa kod pacijenta s ventrikularnom hipertrofijom leve komore i repolarizacijskim abnormalnostima. Goertch M. Myocardial infarction. *U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis*. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;



Slika 4. Dva primera elevacije ST segmenta tokom akutnog infarkta miokarda: (A) bez inverzije T talasa i (B) sa inverzijom T talasa. Goertch M. Myocardial infarction. *U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis*. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;

Infarkt sa elevacijom ST segmenta nastaje kao posledica okluzije koronarne arterije trombom i prekida protoka krvi kroz arteriju.

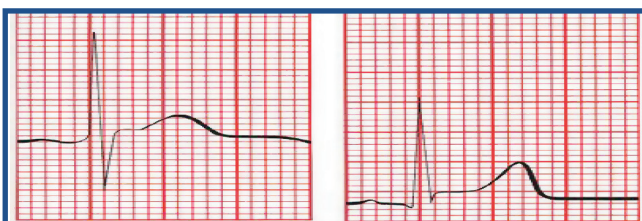
Dolazi do razvoja transmuralne ishemije i lezije, a kasnije i nekroze miokarda. Najpre dolazi do pojave visokih šiljatih T talasa na elektrokardiogramu, a zatim i elevacije ST segmenta, u odvodima koji odražavaju zonu lezije miokarda. Ukoliko prekid cirkulacije traje duže nastaje nekroza dela miokarda kome je prekinuta cirkulacija, a na elektrokardiogramu će se pojaviti širok i dubok Q zubac uz redukciju ili potpuni nestanak R zupca- QS kompleksa.³

T talas

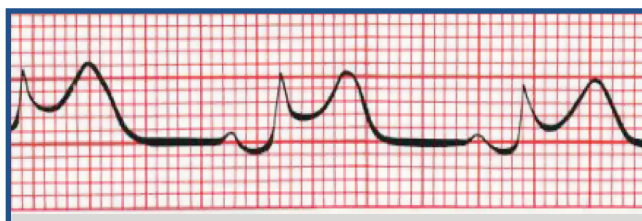
U perakutnoj fazi infarkta miokarda T talasi postaju visoki i uski. Ovi T talasi se često nazivaju hiperakutni T talasi. Ubrzo nakon toga, obično nekoliko sati kasnije, dolazi do inverzije T talasa.³

Ovakvi T talasi odraz su promena pri ishemiji miokarda, tj. nedostatku adekvatnog dotoka krvi u miokard. Ishemija je potencijalno reverzibilna. Ako se dotok krvi obnovi ili se smanje zahtevi srca za kiseonikom, T talasi će se vratiti u normalan oblik. S druge strane, ako se dogodila stvarna smrt ćelija miokarda (pravi infarkt), inverzija T talasa će se nastaviti mesecima, čak i godinama. Inverzija T talasa sama po sebi je indikacija samo ishemije i nije dovoljna za dijagnozu infarkta miokarda i vrlo je nespecifičan znak. Mnogo stvari može uzrokovati inverziju T talasa, npr. to se viđa kod nekih vrsta sprovodnih blokova i ventrikularne hipertrofije s repolarizacijskim abnormalnostima.^{3,4} Činjenica da su inverzni T talasi pri ishemiji miokarda simetrični, dok u većini drugih okolnosti imaju asimetričan oblik, s blažom silaznom putanjom i bržom uzlaznom putanjom nam može pomoći u dijagnozi.^{4,5}

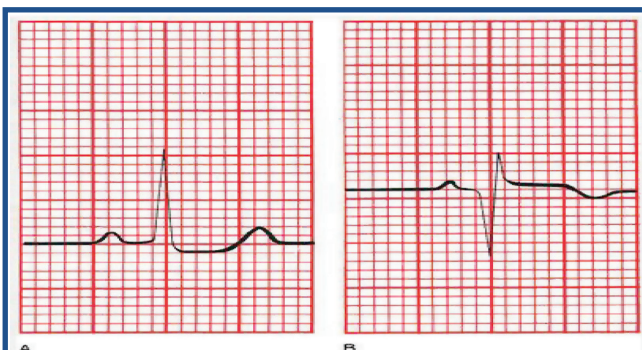
Kod pacijenata kod kojih su T talasi od ranije inverzni, ishemija može uzrokovati njihov povratak na normalan



Slika 5. Dva primera elevacije J tačke; (A) Odvod III zdravog pacijenta. (B) Isti odvod istog pacijenta Goertch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004



Slika 6. Elevacija ST segmenta tokom infarkta. Vidi se kako su ST segment i T talas spojeni, među njima ne postoji jasna granica. Goertch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004



Slika 7. (A) Odvod III zdravog pacijenta. (B) Isti odvod istog pacijenta 2 nedelje nakon inferiornog infarkta miokarda. Goertch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;167-186.

oblik, fenomen koji se naziva **pseudonormalizacija**. Za prepoznavanje pseudonormalizacije potrebno je poređenje trenutnog i starijeg EKG-a.³

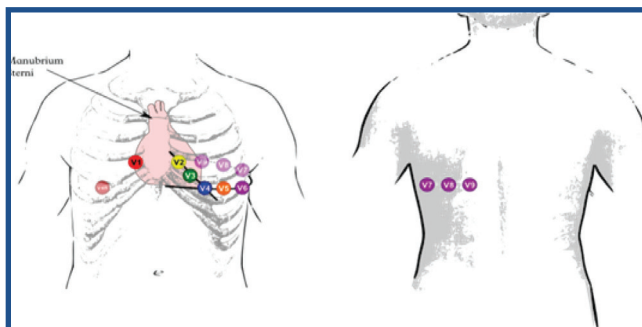
ST segment

Elevacija ST segmenta je druga promena koja se događa akutno u evoluciji infarkta. Elevacija ST segmenta označava leziju, tj. ozbiljnu ozledu miokarda. Odras je stepena celularnog oštećenja koje nastupa posle ishemije, ali je, takođe, potencijalno reverzibilna, te se u nekim slučajevima ST segment može brzo vratiti na izoelektričnu liniju. U većini slučajeva, ipak, elevacija ST segmenta je pouzadni znak da je nastupio pravi infarkt i da će se razviti kompletna elektrokardiogramatska slika infarkta, osim ako se hitno i agresivno ne sprovede reperfuzija. Perzistentna elevacija ST segmenta često je indikacija nastanka ventrikularne aneurizme. (7)

Prolongirana i novonastala elevacija ST segmenta (> 20 min.), naročito kada je udružena sa recipročnom depresijom ST segmenta, obično odražava akutnu okluziju koronarne arterije koja rezultuje miokardnom nekrozom.

J tačka

J tačka, spojna (eng. junction) tačka, mesto je gde ST segment počinje svoj uspon od QRS kompleksa. Kao i inverzija T talasa, elevacija ST segmenta može se videti



Slika 8. Direktni i dodatni odvodi.

pri brojnim drugim stanjima. Postoji čak i tip elevacije ST segmenta koji se može videti kod mladih i zdravih ljudi. Ovaj fenomen se naziva **rana repolarizacija** (što je zapravo pogrešan fiziološki naziv) ili elevacija J tačke (ovaj je termin adekvatniji).

J tačkom se određuje magnituda promene ST segmenta u dva susedna odvoda. Novonastala promena ili ona za koju se pretpostavlja da je novonastala, elevacija J tačke >0,1 mV se javlja u bilo kom odvodu sem u V2 i V3.

Kod zdravih muškaraca, mlađih od 40 godina, elevacija J tačke u odvodima V2 i V3 može biti veća od 0,25 mV, što se smanjuje sa porastom godina života.

Polne razlike zahtevaju različite vrednosti za žene, tako da je elevacija J tačke kod zdravih žena manja nego kod muškaraca.⁶

Kriterijumi pretpostavljaju da se date promene mogu videti u najmanje dva susedna odvoda. Na primer, elevacija ST segmenta $\geq 0,2$ mV u odvodu V2 i $\geq 0,1$ mV u V1 bi zadovoljavala kriterijume postojanja abnormalnih ST promena u dva susedna odvoda kod zdravih muškaraca starijih od 40 godina.

Međutim, elevacija ST segmenta $\geq 0,1$ mV i $< 0,2$ mV, viđena samo u odvodima V2 i V3, u muškaraca (ili $< 0,15$ mV u žena) predstavlja normalan EKG nalaz. Trebalo bi imati na umu i to da obično, akutna miokardna ishemija može dati zadovoljavajuće kriterijume promena ST segmenta u jednom odvodu, ali neznatne promene u susednim odvodima. Elevacija ST segmenta ili dijagnostički Q zubac u susednoj grupi odvoda su mnogo specifičniji od depresije ST segmenta u određivanju lokalizacije miokardne ishemije ili nekroze.⁹

Kako se elevacija ST segmenta može razlikovati od elevacije J tačke? U koronarnoj bolesti, povišeni ST segment ima specifičnu konfiguraciju. Savijen je prema

Tabela 1. Lokalizacija infarkta: Direktni odvodi u kojima se registruje ST elevacija, recipročni odvodi u kojima se registruje ST depresija i odgovorna regija za infarkt. UkaHackworthy RA, Vogel MB, Harris PJ. Relationship between changes in ST-segment elevation and patency of the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction. Am Heart J 1986;112:279–88.

Lokalizacija	ST elevacija	Recipročni odvodi ST depresija	Koronarna arterija
Septalni	V1,V2	V7,V8,V9	LAD-prednja descedentna
Anteriorni	V3,V4	nema	LAD
Anteroseptalni	V1,V2,V3,V4	V7,V8,V9	LAD
Anterolateralni	I,aVL V3,V4,V5,V6	II,III,aVF	LAD, LCX
Ekstenzivni anteriori	V1,V2,V3,V4,V5,V6,I,aVL	II,III,aVF	LMCA-glavno stablo leve koronarn arterije
Inferiorni	II,III,Avf	I,aVL	RCA-desna koronarna arterija, LCX
Lateralni	I, aVL, V5,V6	II,III, aVF	LCX-cirkumflesna arterija
Posteriorni(često udružen sa inferiornim ili lateralnim)	V7,V8,V9	V1,V2,V3,V4	PDA- zadnja descedentna arterija- grana RCA ili RCX
Desna Komora (često udružena sa inferiornim)	II,III,aVF,V1, V4R	I,aVL	RCA

gore i često se neprimetno spaja s T talasom. Pri elevaciji J tačke, T talas ostaje nezavisan talas.

Q zubac

Pojava novih Q zubaca dokazuje da je nastupila ireverzibilna smrt miocita. Prisutnost Q zubaca potvrđuje dijagnozu infarkta miokarda.⁹

Q zupci obično se pojavljuju unutar nekoliko sati od početka infarkta, dok kod nekih pacijenata može biti potrebno i nekoliko dana da se razviju. ST segment se obično vrati na izoelektričnu liniju do vremena pojave Q zubaca.

Normalni vs. patološki Q zupci – mali Q zupci mogu se videti na levim lateralnim odvodima (I, aVL, V5 i V6), ponekad na inferiornim odvodima (II i III) i kod potpuno zdravog srca. Ove Q zupce uzrokuje rana levo-desna depolarizacija interventrikularnog septuma. Patološki Q zupci koji karakterišu infarkt su širi i dublji. Često se nazivaju **značajnim Q zupcima**.⁸

Stvaranje Q zubaca kao znak srčanog udara lako je razumeti. Kada deo miokarda odumre, postane električki „tih“, tj. nije više sposoban da proizvodi električnu struju. Kao rezultat, sve električne sile srca bivaju usmerene od područja infarkta. Elektroda koja leži preko područja infarkta stoga će snimati duboki negativni otklon, Q zubac.⁵

„Susedni odvodi“ odnose se na grupe odvoda kao što su prednji odvodi (V1-V6), inferiorni odvodi (II, III, aVF) ili lateralni/apikalni odvodi (I, aVL).

Recipročne promene – obrnuta slika u recipročnim odvodima od slike u direktnim odvodima označava se kao „slika u ogledalu“.⁸

Dodatne odvođe, takođe serijski snimane, trebalo bi uvek uzeti u obzir kod pacijenata koji se prezentuju sa ishemijskim bolovima u grudima i sa nedijagnostičkim inicijalnim EKG-om. Elektrokardiografsko beleženje miokardne ishemije u distribuciji a. cirkumfleksne često se previdi, tako da je najbolje beleženje posteriornih odvoda u petom interkostalnom prostoru (V7 na zadnje levoj aksilarnoj liniji, V8 na medioskapularnoj liniji, i V9 na levoj paraspinalnoj liniji). Snimanje ovih dodatnih odvoda se na-

ročito preporučuje kod pacijenta klinički visokosuspektivnih na okluziju cirkumfleksne koronarne arterije (npr. inicijalni EKG je nedijagnostički ili sa depresijom ST segmenta uV1–V3). ST elevacija u ovim odvodima se smatra značajnom ako je veća od 0,05 mV; specifičnost raste ako je ST elevacija $\geq 0,1$ mV i ovu vrednost ST elevacije bi trebalo koristiti kod muškaraca mlađih od 40 godina.⁵

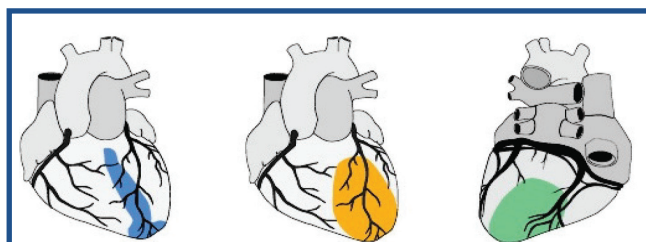
Depresija ST segmenta u odvodima V1–V3 mogla bi sugerisati na ishemiju miokarda inferobazalnog zida (posteriorni infarkt), naročito kada je T talas u tim odvodima pozitivan (**ekvivalent ST elevacije**), što takođe nije specifično. Kod pacijenata sa inferiornim i suspektnim infarktom desne komore trebalo bi snimiti desne pre-kordijalne odvođe (V3R i V4R). Ukoliko je ST elevacija u tim odvodima $\geq 0,05$ mV ($\geq 0,1$ mV kod muškaraca mlađih od 30 godina), obezbeđuju se dodatni kriterijumi za postavljanje dijagnoze.²

Zapravo, vrlo je jednostavno staviti elektrode na leđa pacijenta kako bi se pogledale posteriorne električne sile. Kada se to uradi, a radi se vrlo retko, sposobnost EKG-a da dijagnostikuje infarkt miokarda se jako povećava. To je takozvani 15-odvodni EKG, koji uključuje dva V odvoda smeštena na leđa (V8 i V9) i jedan na desni anteriorni grudni zid (V4R), kojim se može otkriti elevacija ST segmenta u mnogih pacijenata sa sumnjom na infarkt kod kojih je 12-odvodni EKG normalan.⁹

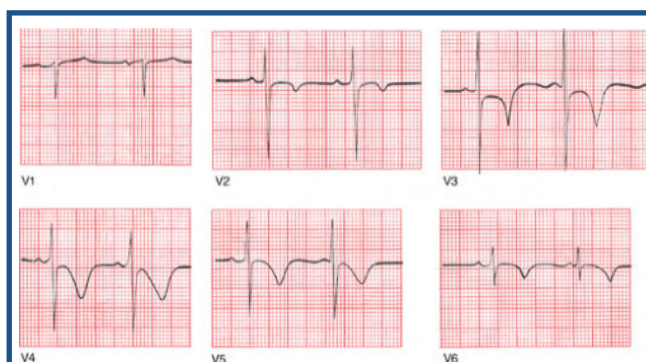
Lokalizacija infarkta

U akutnom infarktu miokarda dolazi do nekroze dela srčanog mišića usled nagle i kritične redukcije cirkulacije u jednoj od koronarnih arterija ili njenih grana. Regija miokarda u kojoj će infarkt nastati zavisi od toga koja je arterija pogođena i od postojanja kolateralne cirkulacije.⁸ Infarkti se mogu grupisati u nekoliko opštih anatomske kategorije. To su inferiorni infarkti, lateralni infarkti, anteriorni infarkti sa sublokalizacijama i posteriorni infarkti. Gotovo svi infarkti miokarda zahvataju levu komoru.

Često se vide i kombinacije, poput anterolateralnih infarkta, inferoposteriornih, inferoposterolateralnih uz infarkt desne komore.



Slika 9. Različite lokalizacije infarkta: A-septalni; B-anteriorni infarkt. C-Inferiorni infarkt Brady WJ, Adams M, Burry SD, et al. The impact of the 12-lead ECG on ED evaluation and management. Acad Emerg Med 2002.



Slika 11. U potpunosti razvijeni inferiorni infarkt. Duboki Q zupci mogu se videti na odvodima II, III i aVF. Goertch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;167-186.

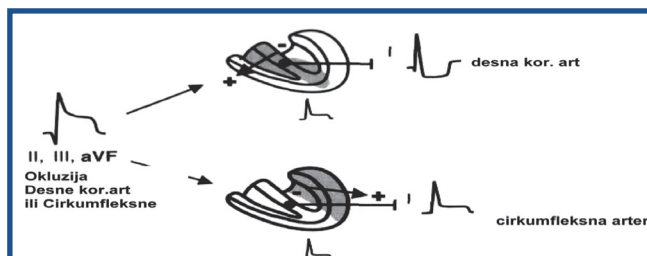
Inferiorni infarkt

Kada postoji elevacija ST segmenta u odvodima D2, D3 aVF, procena promena ST segmenta u recipročnim odvodima omogućava procenu da li je okludirana desna koronarna arterija ili cirkumfleksna arterija. Ukoliko se nađe depresija ST segmenta u D1, to znači da je vektor lezije usmeren na desno i da je okludirana desna koronarna arterija. Nasuprot ovome, kada je okludirana cirkumfleksna arterija, vektor lezije je orijentisan na levo, u pravcu odvoda D1, i dovodi do elevacije ST segmenta u D1 (slika 10). Okluzija desne koronarne arterije u vrlo proksimalnom delu može biti praćena elevacijom ST segmenta u odvodima V1-V3.

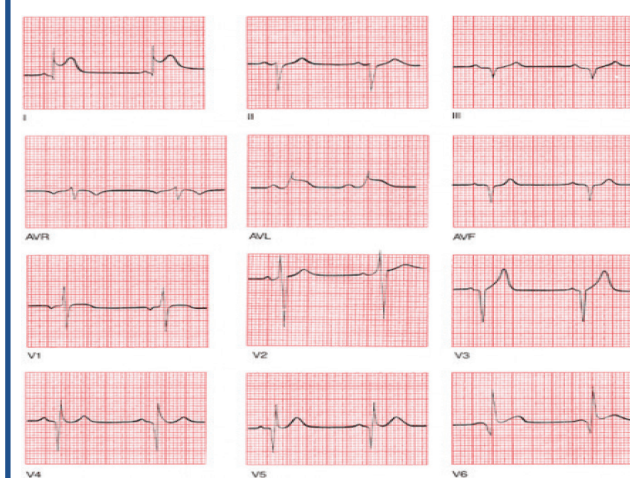
Iako kod većine infarkta značajan Q zubac perzistira tokom celog života pacijenta, ovo nije često kod inferiornog infarkta. Za pola godine gotovo 50 % pacijenata izgubiće kriterijume za značajne Q zupce. Prisustvo malih Q zubaca inferiorno mogu sugerisati stari inferiorni infarkt. Ipak, ne treba zaboraviti da se mali inferiorni Q zupci mogu takođe videti kod zdravog srca. Stoga je pravi vodič anamneza pacijenta.

Lateralni infarkt

Lateralni infarkt može biti rezultat okluzije prve ili druge optuzne grane leve cirkumfleksne arterije, takođe i zbog okluzije prve ili druge dijagonalne grane prednje descendente arterije (LAD). Promene se mogu videti na



Slika 10. Elevacija ST segmenta u D2, D3 i aVF kod okluzije desne koronarne arterije i kod okluzije arterije cirkumfleksne. Brady WJ, Syverud SA, Beagle C, et al. Electrocardiographic STE: the diagnosis of AMI by morphologic analysis of the ST segment. Acad Emerg Med 2001;8:961-7



Slika 12. Akutni infarkt lateralnog zida. Elevacija ST segmenta može se videti na odvodima I, aVL, V5 i V6. Takođe, primećuju se duboki Q zupci na odvodima II, III i aVF, koji znače prethodni inferiorni infarkt. Duboki Q zupci na odvodima od V3 do V6? Oni su rezultat još starijeg lateralnog infarkta od pre nekoliko godina. Goertch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;167-186.

odvodima I, aVL, V5 i V6. Recipročne promene mogu se videti na inferiornim odvodima. U slučaju okluzije i dijagonalne grane LAD uočava se elevacija ST segmenta u odvodima D1, aVL, V6 dok je u inferiornim prisutna depresija. Nasuprot tome, okluzija OM grane praćena je elevacijom u lateralnim i inferiornim odvodima.

Anteriorni infarkt

Anteriorni infarkt je rezultat okluzije leve silazne arterije (LAD). Promene se vide na prekordijalnim odvodima (od V1 do V6). Recipročne promene se vide inferiorno. Analizom ST segmenta u inferiornim odvodima može se proceniti da li je okluzija locirana ispred ili iza prve dijagonalne grane. Analizom ST segmenta u aVR, V1, V6 može se proceniti da li je okluzija ispred ili iza prve septalne grane.

Gubitak anteriornih električnih sila pri anteriornom infarktu nije uvek povezan s formacijom Q zupca. Kod

Tabela 2. EKG promene udružene sa prethodnim infarktom miokarda. Third universal definition of myocardial infarction, Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction European Heart Journal (2012).

Svaki Q zubac u odvodima V2–V3 $\geq 0,02$ sec ili QS kompleks u odvodima V2 i V3
Q zubac $\geq 0,03$ sec i $\geq 0,1$ mV dubok ili QS kompleks u odvodu I, II, aVL, aVF ili V4–V6 u barem dva odvoda susedne grupe (I, aVL; V1–V6; II, III, aVF).*
R zubac $\geq 0,04$ sek. u V1–V2 i R/S ≥ 1 sa konkordantno pozitivnim T talasom u odsustvu poremećaja provođenja

*Isti kriterijumi se koriste i za dodatne odvode V7–V9

nekih pacijenata može biti prisutan samo gubitak ili smanjenje prekordijalne progresije R zupca. Zna se da u normalnim okolnostima prekordijalni odvodi pokazuju progresivno povećanje u visini R zupca od V1 do V5.⁵

Čak i u odsutnosti značajnih Q zubaca slaba progresija R zubaca može označavati anteriorni infarkt. Slaba progresija R zupca nije specifična za dijagnozu anteriornog infarkta. Takođe se može videti kod hipertrofije desne komore, kod pacijenata sa hroničnom plućnom bolesti i možda najčešće pri nestručnom postavljanju elektroda.

Posteriorni infarkt

Posteriorni infarkt tipično je posledica okluzije desne koronarne arterije. Zbog toga što nijedan konvencionalni odvod ne leži iznad posteriornog zida, postavljanje dijagnoze zahteva pronalazak recipročnih promena na anteriornim odvodima.

Drugim rečima, s obzirom da ne možemo tražiti elevaciju ST segmenta i Q zupca na nepostojećim posteriornim odvodima, moramo tražiti depresiju ST segmenta i visoke R zupce na anteriornim odvodima, posebno u odvodu V1. Posteriorni infarkti su „slike u ogledalu“ anteriornih infarkta na EKG-u.⁹

Infarkti miokarda bez Q zubaca

Nemaju svi infarkti miokarda Q zupce. Ranije se mislilo da je za nastanak Q zubaca potrebno da infarkt zahvati celu debljinu zida miokarda, dok je odsutnost Q zubaca dokaz da je samo unutrašnji sloj miokarda, subendokard, zahvaćen. Zbog toga se govorilo o transmuralnim i subendokardijalnim infarktima.

Ipak, patološke studije nisu pronašle velike korelacije između nastanka Q zubaca i činjenice da li je infarkt transmuralni ili subendokardni. Neki transmuralni infarkti ne razvijaju Q zupce, dok neki subendokardni infarkti razvijaju Q zupce. Zbog ovoga je napuštena stara terminologija, iako je bila deskriptivna, i uvedena nova koja opisuje „infarkte sa Q zupcima“, i „infarkte bez Q zubaca.“² Jedine EKG promene koje se vide u infarktu bez Q zubaca su inverzija T talasa i depresija ST segmenta. Znamo da infarkti bez Q zubaca imaju nižu inicijalnu sto-

Tabela 3. Česte EKG zamke u dijagnozi infarkta miokarda. Third universal definition of myocardial infarction, Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction European Heart Journal (2012).

Lažno pozitivni
Sindrom rane repolarizacije
Blok leve grane
Sindrom preeksitacije-WPW sindrom
Sindrom elevacije J tačke, npr. Brugada sindrom
Peri-/miokarditis
Embolija pluća
Subarahnoidalna hemoragija
Metabolički disbalans, npr. hiperkalijemija
Kardiomiopatije: opstruktivna, dilatativna, „stres“-Takotsubo
Transpozicija odvoda
Holecistitis
Malpozicija prekordijalnih EKG elektroda
Triciklični antidepresivi ili fenotiazidi
Lažno negativni
Raniji infarkt miokarda sa Q zupcem i/ili perzistentna ST elevacija (aneurizma leve komore)
Pejsing desne komore
Blok leve grane

pu smrtnosti i viši rizik za kasnije infarkte i smrtnost nego infarkti s Q zupcima.⁴

Prethodni infarkt miokarda

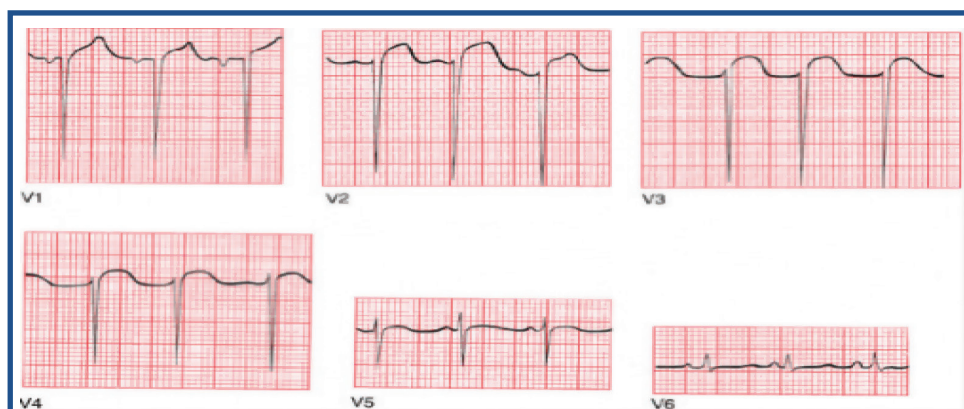
Kao što je prikazano u tabeli br. 3, Q zupci ili QS kompleksi u odsustvu drugih mogućih QRS zamki su patognomonični za postojanje ranijeg infarkta miokarda kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca.

Specifičnost EKG dijagnoze infarkta miokarda je najveća kada postoji Q zubac u više odvoda ili grupa odvoda. Kada su Q zupci udruženi sa devijacijom ST segmenta ili promenama T talasa u istim odvodima, verovatnoća postojanja infarkta miokarda je veća. Na primer, mali Q zupci $\geq 0,02$ sec i $< 0,3$ sec koji su $\geq 0,1$ mV dubine upućuju na raniji infarkt miokarda, naročito ako su udruženi sa inverznim T talasima u istoj grupi odvoda.¹³

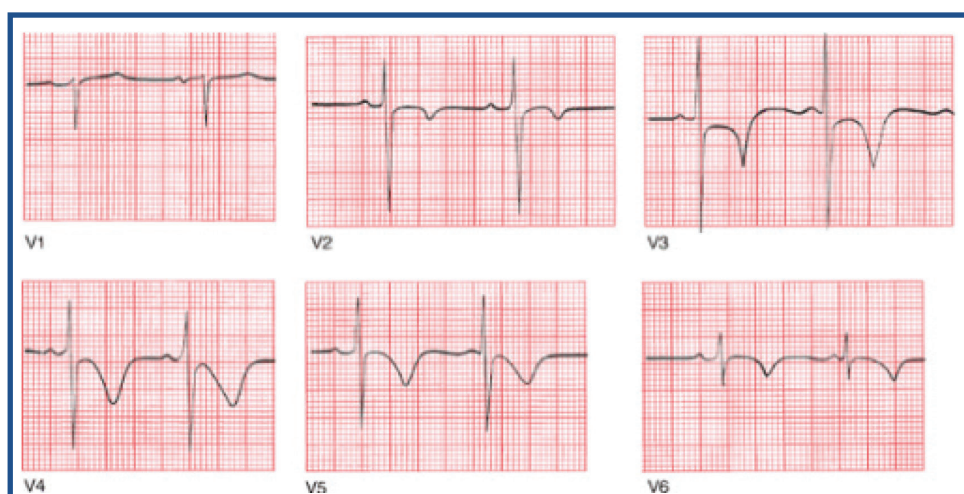
Svaki Q zubac u odvodima V2–V3 $\geq 0,02$ sec ili QS kompleks u odvodima V2 i V3 Q zubac $\geq 0,03$ sec i $\geq 0,1$ mV dubok ili QS kompleks u odvodu I, II, aVL, aVF ili V4–V6 u barem dva odvoda susedne grupe odvoda (I, aVL; V1–V6; II, III, aVF).*

R zubac $\geq 0,04$ sek. u V1–V2 i R/S ≥ 1 sa konkordantno pozitivnim T talasom u odsustvu poremećaja provođenja.

* Isti kriterijumi se koriste i za dodatne odvode V7–V9



Slika 13. Anteriorni infarkt sa slabom progresijom R zupca u prekordijumu. Goer-tch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;167-186.



Slika 14. Postupak analize EKG-a kod elevacije ST segmenta u inferiornim odvodima

Asimptomatski infarkt miokarda (nemi infarkt miokarda)

Infarkt miokarda kod asimptomatskih pacijenata, kod kojih se registruje novi patološki Q zubac tokom rutinskog EKG-a ili koji se ne može direktno pripisati koronarnim revaskularizacionim procedurama, označava se kao „nemi IM“. 48–51

Prema studijama, nemi infarktni Q zubac se javlja u 9–37 % slučajeva od svih nefatalnih infarkta miokarda i udružen je sa značajnim porastom smrtnosti.²

Prinzmetalova angina

Samo je jedan tip angine povezan s elevacijom ST segmenta. Dok se tipična angina pojavljuje pri naporu i rezultat je progresivne aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Prinzmetalova angina može se pojaviti bilo kada i u mnogih je pacijenata rezultat spazma koronarne arterije. Pretpostavlja se da je elevacija ST segmenta odraz reverzibilne transmuralne lezije. Konture ST segmenta često neće imati zaokruženi, kupolasti izgled kao kod pravog infarkta, i ST segment će se brzo vraćati na osnovnu liniju kada se pacijentu da nitroglicerina.⁷ Pacijente s Prinzmetalovom anginom zapravo delimo u dve

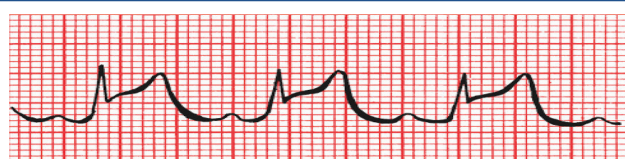
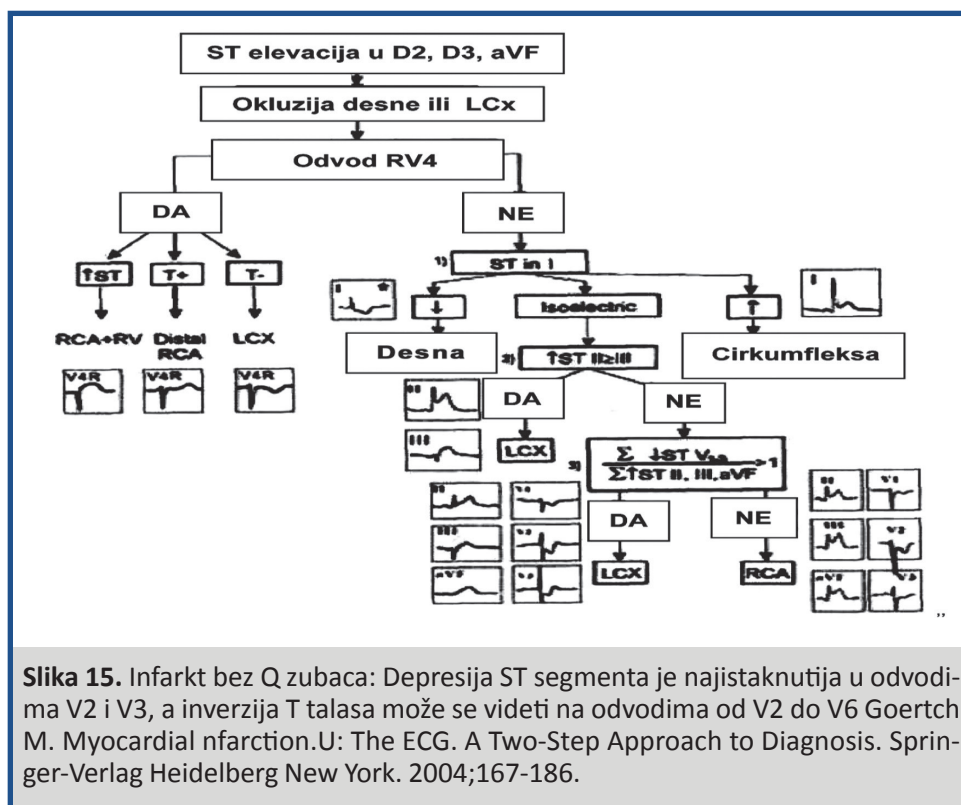
grupe: one bez aterosklerotske bolesti kojima se bol javlja samo zbog spazma koronarne arterije i one sa aterosklerotskom bolesti koji mogu i ne moraju dodatno imati spazam. EKG ne pomaže u razlikovanju ovih grupa.

STEMI MIMIKRIJE – Stanja koja otežavaju EKG dijagnozu infarkta miokarda

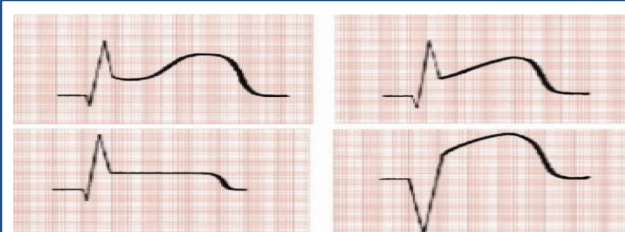
Sindrom preekscitacije, opstruktivna, dilatativna i „stress“ kardiomiopatija, miokardna amiloidoza, blok leve grane, prednje levi hemiblok, hipertrofija leve komore, hipertrofija desne komore, miokarditis, akutno plućno srce i hiperkalemija mogu zvesti kliničare u postavljanju prave dijagnoze. Embolija pluća, intrakranijalni procesi, elektrolitne abnormalnosti, hipotermija, peri-/miokarditis takođe mogu rezultirati ST-T abnormalnostima, te bi ih diferencijalno dijagnostički trebalo razmotriti.^{10,11}

Dijagnozu infarkta miokarda je posebno teško postaviti kada postoji BLG. Međutim, postojanje konkordantne elevacije ST segmenta ili upoređivanjem sa prethodnim EKG-om, kao i analiziranje po Sgarbosa kriterijumima može biti od koristi kod utvrđivanja postojanja akutnog infarkta miokarda u tim okolnostima.

Kod pacijenata sa blokom desne grane ST-T abnormalnosti koje postoje u odvodima V1–V3 predstavljaju



Slika 16. Prinzmetalova angina s elevacijom ST segmenta Goertch M. Myocardial infarction. U: The ECG. A Two-Step Approach to Diagnosis. Springer-Verlag Heidelberg New York. 2004;167-186.



Slika 17. Različiti oblici ST elevacije. Goldberger AL.: Clinical Electrocardiography A Simplified Approach. 7th ed. Mosby, Elsevier;2006.

poteškoće u proceni ishemijskih promena u tim odvodima. Međutim, kada se ustanovi novonastala ST elevacija ili postojanje Q zupca trebalo bi razmotriti miokardnu ishemiju ili infarkt.

Postojanje QS kompleksa u odvodu V1 je normalan. Q zubac $< 0,03$ sec i $< 25\%$ od amplitude R zupca u odvodu III je normalan kod frontalne QRS osovine između -30° i 0° stepeni. Q zubac može takođe biti normalan u aVL odvodu ako je frontalna QRS osovina između 60° i 90° stepeni. Septalni Q zubac je mali, nepatološki Q zupci su $< 0,03$ sec i $< 25\%$ amplitude R zupca u odvodima I, aVL, i V4-V6.

EKG abnormalnosti koje mogu imitirati miokardnu ishemiju ili infarkt miokarda prikazane su u tabeli 5. U literaturi se mogu naći pod imenom STEMI mimikrije.

STEMI ekvivalenti

Aktuelne preporuke Evropskog udruženja kardiologa (ESC) iz 2012. godine za lečenje pacijenata sa infarktom miokarda i perzistentnom ST elevacijom pored hitne reperfuzije za pacijente sa ishemijskim simptomima i perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim blokom leve grane (LBBB)¹⁷, preporučuju i sagledavanje pacije-

nata sa atipičnim EKG prezentacijama koje zaslužuju brzo delovanje. Tu spadaju:

1. LBBB
2. Ventikularni ritam pace makera
3. Pacijenti sa perzistentnim ishemijskim simptomima bez EKG dinamike
4. Izolovani infarkt posteriornog zida
5. ST-segment elevacija u odvodu aVR

Zahvaljujući tome smanjuje se mogućnost propusta u identifikaciji **potencijalno razornih** oblika infarkta koji se mogu prilično suptilno prezentovati bez klasične ST elevacije. Time je zbrinjavanje pacijenata sa infarktom miokarda značajno unapređeno čime je sprečeno veće propadanje miokarda.

Britansko udruženje kardiologa skreće posebnu pažnju na STEMI ekvivalente nazivajući njima one pacijente koji se ne prezentuju klasičnim EKG promenama, ali imaju akutnu okluziju koronarnih arterija¹⁵. Kao STEMI ekvivalente izdvajaju:

1. Elevaciju u odvodu aVR-Okluzija glavnog stabla
2. LBBB po Sgarbossa kriterijumima
3. Izolovani infarkt zadnjeg zida (PMI)

Literatura

1. Otto LA, Aufderheide TP. Evaluation of STE criteria for the pre-hospital electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994;23:17–24.
2. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons-Stern, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Third universal definition of myocardial infarction, *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–256
3. Brady WJ, Syverud SA, Beagle C, et al. Electrocardiographic STE: the diagnosis of AMI by morphologic analysis of the ST segment. *Acad Emerg Med* 2001;8:961–7.
4. Peter J. Zimetbaum, M.D., and Mark E. Josephson, M.D. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2003;348:933–40.
5. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: Current concepts for the clinician. *Am Heart J* 2001; 141: 507–17.
6. Pavlović M, Koraćević G et al. Vasospastic angina pectoris complicated by acute myocardial infarction and complete atrioventricular block. *Vojnosanit Pregl*. 2011 Jul;68(7):611–5.
7. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003;115:171–7.
8. Y.L. Gu, T. Svilaas, I.C.C. van der Horst, and al. Conditions mimicking acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. *Neth Heart J*. Oct 2008; 16(10): 325–331.
9. Brady WJ, Adams M, Burry SD, et al. The impact of the 12-lead ECG on ED evaluation and management. *Acad Emerg Med* 2002;40:S47.
10. Brady WJ. ST Segment and T Wave Abnormalities Not Caused by Acute Coronary Syndromes. *Emerg Med Clin N Am* 2006; 24:91–111
11. Elsmann P, Alleman MA, Zijlstra F. Clinical presentations mimicking acute myocardial infarction; therapeutic pitfalls. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1057–60.
12. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481–7.
13. Miller DH, Kligfield P, Schreiber TL, et al. Relationship of prior myocardial infarction to false-positive electrocardiographic diagnosis of acute injury in patients with chest pain. *Arch Intern Med* 1987;147:257–61.
14. Hackworthy RA, Vogel MB, Harris PJ. Relationship between changes in ST-segment elevation and patency of the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1986;112:279–88.
15. Amardeep Dastidar-STEMI Equivalent: Are we missing the STE-MIs? BCS Editorial-07 August 2013
16. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391–6
17. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619

Abstract

Electrocardiographic determination of myocardial infarction with ST-segment elevation

Dužanka Kutlešić Kurtović, Apostolović, Milan Pavlović, Marko Lazović, Lazar Todorović, Goran Koraćević, Miomir Randjelović, Milan Zivković, Sonja Martinović Salinger, Emina Dimitrijević, Dragana Stanojević, V. Mitić, Vesna Atanasković, Vladimir Stojanović

Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Center Niš

Electrocardiogram (ECG) is an integral part of the diagnostic protocol for patients with suspected myocardial infarction and it should be done in a short period of onset of symptoms (optimally within the first 10 minutes). In addition to the standard, additional leads, should always be considered in patients who present with ischemic chest pain and non-diagnostic initial ECG (V7, V8, V9 and right precordial leads). Due to the dynamic nature of the process a serial or continuous monitoring of ECG leads is needed. Based on the localization of ECG changes we can determine localization of myocardial infarction and probable "infarct artery". In peracute phase of myocardial infarction, T waves become tall and narrow. These T waves are often called hyperacute T waves. Shortly thereafter they become inverted. Elevation or depression of the ST segment is another change that happens in the evolution of acute myocardial infarction. ST segment elevation indicates that the lesion is serious or injury of myocardium. Prolonged ST segment elevation (> 20 min), especially when associated with reciprocal ST depression, usually reflects an acute occlusion of the coronary artery that results in myocardial necrosis. The appearance of new Q waves indicate irreversible myocyte death. Not all Q are signs of the myocardial infarction. Previously it was thought that the occurrence of Q wave indicates that necrosis is transmural. However, pathological studies have found high correlation between the occurrence of Q wave and the fact that there is either a sub-endocardial or transmural infarction. Because this is an abandoned old terminology, although it was descriptive, a new one was introduced describing "the Q wave infarction" and "myocardial infarction without Q wave". But by itself, the ECG is insufficient for the diagnosis of acute myocardial ischemia or myocardial infarction due to that the deviation of the ST segment exist in other pathological conditions. ECG should be interpreted within the overall clinical picture.

Keywords: ECG, myocardial infarction, ST elevation

Diferencijalna dijagnoza akutnog infarkta miokarda i njegove etiologije: 7 stanja iz prakse u kojima je život bolesnika ugrožen

Goran Koraćević, Emina Dimitrijević, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Tomislav Kostić, Aleksandar Stojković, Žaklina Ristić, Miomir Randelović, Miodrag Damjanović Miodrag, Danijela Đorđević Radojković, Dušanka Kutlešić Kurtović, Goran Damljanović, Sonja Dakić

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Sažetak

Bol u grudima je jedna od najvažnijih diferencijalnih dijagnoza u medicini, kako po učestalosti, tako i po potencijalnoj ugroženosti života bolesnika. Neophodno je brzo i tačno tretirati pacijente u često neadekvatnim uslovima. Nekoliko diferencijalno dijagnostičkih zamki se ističe poslednjih godina. Sva-ki od navedenih primera je definitivno zbrinjavan u našoj ustanovi, a slični su neretko publikovani kao prikazi u časopisima.

Napredak u medicinskoj tehnici i šira dostupnost kvalitetnih metoda doprinele su znatnom poboljša-nju i objektivizaciji dijagnoze AIM, ali su istakle i neke savremene diferencijalno-dijagnostičke zamke. Neke od najvažnijih, praksom potvrđene, iznete su u radu, uz sugestije za rešavanje.

Ključne reči akutni infarkt miokarda, diferencijalna dijagnoza

Uvod

Bol u grudima je jedna od najvažnijih diferencijalnih dijagnoza (DDg) u medicini, kako po učestalosti, tako i po potencijalnoj ugroženosti života bolesnika. Neophodno je brzo i tačno tretirati pacijente u često neadekvatnim uslovima. Nekoliko DDg zamki se ističe poslednjih godina. Svaki od ovih primera je definitivno zbrinjavan u našoj ustanovi, a slični su neretko publikovani kao prikazi u časopisima.

1. STEMI vs. perimiokarditis

Perimiokarditis je eklatantan primer moguće DDg greške u odnosu na akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Navodi se u gotovo svakoj analizi rezultata prehospitane fibrinolize STEMI-ja (1).

Sličnost: Zajedničke karakteristike 2 navedena entiteta su brojne, uključujući one esencijalne: bol u grudima, elevacija ST segmenta i povišeni markeri nekroze kardiomiocita u krvi, prvenstveno troponin (2). Dodatni problem je poznata činjenica da je infekcija trombogeno stanje, kao i mogućnost da u sklopu perimiokarditisa inflamacijom budu zahvaćene epikardne koronarne arterije, što može rezultovati spazmom ili trombozom (3). Karakteristike bola nisu do kraja specifične, svakako imali smo i bolesnike sa infarktom, kojima je bol nastajao prilikom udisanja, kao i one kojima je prošao na antireumatik.

Opasnost usled potencijalne greške: Kada je klinička slika perimiokarditisa uverljiva i faktori rizika za koronarnu bolest malobrojni i slabo izraženi (npr. visoka febrilnost u 16-godišnjaka), onda se znatno redukuju šanse za grešku. Međutim, ako je u pitanju 30-godišnjak koji puši 2–3 paklice dnevno, sa intenzivnim i upornim bolom, DDg postaje veoma teška. Nije zanemarljiva potencijalna šteta od dvojne antiagregacione i antikoagulantne terapije ukoliko se primeni u perimiokarditisu.



Slika 1. EKG 20 g. starog pacijenta koji je upućen pod radnom Dg STEMI: ST elevacija 1mm u V₆, a 0,5mm u D₂ i aVF, ali bez recipročne ST depresije u D₁ i aVL; sa PQ segmentom ispod izolektrične linije (najuočljivije u D₂, aVF, V₅ i V₆; šiljati (i visoki) T od V₂-V₅).

Najveća opasnost preči ako se tome doda i fibrinoliza. Ta opasnost je realna, sudeći po pacijentima, tretiranim kao AIM. Jedan od njih je poslat radi spašavajuće PCI.

Preporuka: Od koristi je sagledavanje faktora rizika za aterosklerozu i trombozu: ukoliko je njihov broj minimalan i verovatnoće za KB mala, prevaga kreće ka perimiodokarditisu. Tome doprinose tipične EKG promene za perimiodokarditis: difuznost ST elevacije, depresija PQ segmenta i, naročito, izostanak tzv. slike u ogledalu. Ehokardiogram je koristan: izliv se retko sreće u početnoj fazi STEMI-ja. Regionalnost poremećaja kontraktilnosti više govori u prilog STEMI-ju, naročito ako je tipična za područje perfuzije date koronarne arterije. Ipak, izuzeci nisu toliko retki, ni u EKG, ni u eho nalazu. Leukocitoza nije od koristi u DDg, ali značajno povišen CRP jeste. Ipak, ukoliko je dilema oko eventualne tromboze koronarne arterije prisutna, koronarografija je neizbežna. Veliki problem može da nastane u ređim situacijama kada verovatnoća za akutnu okluziju koronarne arterije nije zanemarljiva, a da koronarografija nije raspoloživa – vrlo je odgovorno i teško rešiti da li da se primeni fibrinolitič³.

2. NSTEMI vs. bol u grudima sa lažno pozitivnim troponinom

Sličnost: Dešava se da klinička slika akutnog infarkta miokarda (AIM) bude ubedljivija u pacijenata kojima izostane porast koncentracije troponina, ponekad čak i dokaz koronarne bolesti.

Opasnost usled potencijalne greške: Sastoji se od hospitalizacije i eventualnog izlaganja nepotrebnim dijagnostičkim procedurama (npr. invazivnim) i lekovima (antitrombotskim), pacijenta koji nema akutni infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI), već bol u grudima sa lažno pozitivnim troponinom. Očigledna cena je u neizbežnom stresu i mogućim krvarenjima. Značaj hemoragija je veći nego što obično mislimo.

Preporuka: Pri interpretaciji povišene koncentracije troponina potrebno je uvek imati u vidu i mogućnost laboratorijske greške, tj. lažno pozitivnog rezultata. Na nju bismo mogli da posumnjamo ako izostaju tipične EKG i eho promene, kao i ukoliko je troponin izrazito povišen, a CKMB uredan (3). Slična zamka, klinički još češća, jeste da se stvarno (dakle, ne lažno) povišenje troponina pripisuje AIM, a da su u pitanju drugi uzroci. Postoji bar po jedno oboljenje svakog sistema organa koje može dovesti do porasta koncentracije troponina u krvi. Među češćima i značajnijim su: bubrežna insuficijencija, CVI, miokarditis, insuficijencija srca, hipotenzija, hipertenzija, tahikardija.⁵⁻⁷

3. NSTEMI vs. PTE

Sličnost: Uz zajedničke glavne simptome u vidu bolova i gušenja, kao i porast koncentracije troponina (pravilo u NSTEMI, a dovoljno često u plućnoj tromboemboliji – PTE), dodatnu, a važnu, DDg zamku predstavljaju negativni T talasi u prekordijalnim odvodima. Bolovi u PTE se obično opisuju kao: a) pleuralnog tipa, lateralno – u infarktu pluća, dakle usled okluzije perifernih, manjih arterija i b) anginoznog tipa, retrosternalno – usled ishemije/lezije desne komore (zbog prekomernog opte-

rećenja). Tegobe i EKG nalaz se često ne razlikuju u NSTEMI i PTE⁸. Čak 1/3 bolesnika sa PTE ima sva 3 glavna kriterijuma za NSTEMI (bol, EKG znake ishemije i povišenu koncentraciju troponina). Ishemijske EKG promene se registruju u oko 70 % pacijenata sa PTE (9). EKG u PTE i AMI može biti sličan u nekoliko formi, uključujući ST elevaciju.¹⁰

Opasnost usled potencijalne greške: Nepotrebna koronarografija u PTE nosi rizik hemoragije i drugih komplikacija. Aspirin nije indikovano u akutnoj PTE.

Preporuka: Kako je NSTEMI znatno češći od PTE, veća je verovatnoća da se PTE proglašuje NSTEMI-jem, no obratno. Stoga je važno imati na umu ovu „dijagnostičku klopku“. Prisutna tromboza duboke vene ili/i očigledni predisponirajući faktor za PTE (npr. prelom noge, imobilizacija, karcinom i sl.) trebalo bi da pobude sumnju. Određene EKG karakteristike sugerišu NSTEMI (npr. negativni T talasi i u I i u aVL odvodu), jer se ne sreću u NSTEMI. Najdublji negativni T talas je obično u V₃ ili V₄ (11). Sa druge strane, na PTE ukazuju: A) negativni T i u III i u V₁ odvodu, kao i B) maksimalni negativni T u odvodima V₁–V₂. Kombinacija A) i B) identifikuje PTE sa senzitivnošću 98 %, specifičnošću 92 % i prediktivnom tačnošću 94 %¹⁴. Manje su zastupljeni, ali su specifični za PTE i sledeći znaci: S₁Q₃T₃, S₁S₂S₃, niska voltaža QRS, devijacija električne osovine udesno (u frontalnoj ravni), kao i pomeranje tranzitorne zone prema V₅¹⁴.

Dakle, distribucija i amplituda negativnih T talasa su bitni za DDg PTE vs NSTEMI, ali i za prognozu PTE. Naime, ukoliko je broj odvoda sa invertnim T ≥7, intrahospitalne komplikacije su znatno češće (odds ratio je čak 16.8)¹². Rešenje DDg PTE vs NSTEMI postaje očiglednije ukoliko se shvati potreba i odvoji malo vremena za transstorakalni eho srca.

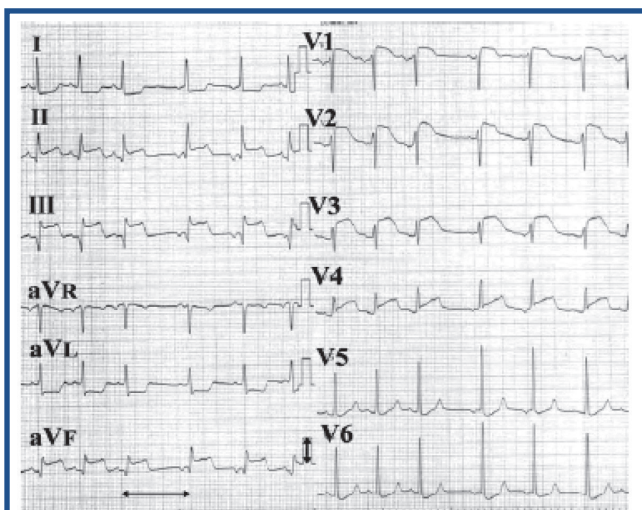
4. STEMI vs. STEMI uzrokovan disekcijom aorte

STEMI i disekcija aorte AoD su DDg. Sem toga, AoD može uzrokovati STEMI na više načina. Mortalitet u akutnoj AoD je i dalje veoma visok, kako svedoče podaci poznatog IRAD registra, a kada AoD dovede do STEMI-ja, situacija je još kompleksnija i opasnija.

Sličnost: Bol je suštinska odlika kliničke slike oba urgentna stanja. Neurološke tegobe (poput sinkope) sugestivne su i za AoD (kompresija lažnim lumenom prve dve arterije luka aorte, ili kompresija intimalnim flepom, itd.), kao i za STEMI (poremećaji ritma, obično ventrikularna tahikardija).

Opasnost usled potencijalne greške: Kako je STEMI očigledan, neretko se ne sagleda da mu je uzrok – umešto uobičajene tromboze koronarne arterije, nešto znatno ređe –AoD. Stoga preči opasnost da se primeni standardni tretman STEMI-ja, koji je nepovoljan kad je uzrok AoD. Fibrinoliza može biti pogubna, uz dvojnu antiagregaciju i antikoagulantnu terapiju.

Preporuka: Svakom pacijentu sa bolom u grudima nužno je proveriti da li bole i leđa između lopatica, da li je nepodnošljive jačine, da li se javlja u zamasi i migrira (što bi sve sugerisalo AoD). Racionalno je uporediti pulseve (i pritiske) na obe ruke i obratiti pažnju na eventualni šum aortne regurgitacije¹⁴. Urgentno urađeni



Slika 2. EKG 56-godišnjeg muškarca sa AoD tip A, pri prijemu u šoku, sa tamponadom perikarda i sa disrupcijom ostijuma desne koronarne arterije, uz intaktan ostijum glavnog stabla leve koronarne arterije. Evidentna je ST elevacija u inferiornim odvodima i od V_1 - V_4 . "This article was published in J Cardiol, vol.56, Hirata K, Wake M, Kyushima M, Takahashi T, Nakazato J, Mototake H, Tengan T, Yasumoto H, Henzan E, Maeshiro M, Asato H. Electrocardiographic changes in patients with type A acute aortic dissection. Incidence,

ehokardiografski pregled može biti presudan u otkrivanju AoD kao uzroka STEMI-ja.

5. Wellensov sindrom vs. perikarditis

Wellensov sindrom su opisali holandski kardiolozi de Zwaan, Bar i Wellens još 1982. g. u pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris, kao znak pretećeg/nastupajućeg opsežnog anteriornog AIM, usled kritične stenozе proksimalne prednje silazne koronarne arterije (LAD). ST segment je lako eleviran (do 1 mm) ili izoeltričan u V_1 - V_3 (često i do V_5 , pa i V_6) i T talasi abnormalni. Opisali su i dva tipa: sa bifazičnim T u V_2 i V_3 ili duboko negativnim T¹⁵.

Ako se Wellensov sindrom ne prepozna ili pacijentu ne uradi koronarografija i reperfuzija, obično nastane



Slika 3. Originalni prikaz oba tipa Wellensovog sindroma (reprodukovano iz reference: de Zwaan et al., sa dozvolom Elsevier-a, broj licence 3367010934657).¹⁵

opsežan AIM, a neretko i smrt. Stres testovi su kontraindikovani zbog velikog rizika.¹⁶

Sličnost: Wellensov sindrom i perikarditis imaju 2 suštinske zajedničke karakteristike: bol u grudima i EKG promene (T talas u V_2 - V_3 , povremeno i u drugim prekordijalnim).

Opasnost usled potencijalne greške: S obzirom na ugroženost života bolesnika sa Wellensovim sindromom, svako pogrešno tumačenje vodi velikom riziku.

Preporuka: Neophodno je, najpre, upoznati sve lekare koji interpretiraju EKG sa ovim sindromom i njegovim značajem. Načini za rešavanje ove DDg: anameza (anginozni vs perikardijalni bol uz povišenu telesnu temperaturu), status (febrilnost u upali srčane kese), EKG (ne-/postojanje znakova perikardita), eho (perikardni izliv vs poremećaji kinetike u LAD teritoriji), laboratorija (reaktanti akutne faze u perikarditu), holter (ishemija u Wellensovom sindromu), koronarografija (proksimalna LAD stenozа u Wellensovom sindromu), ali ne i test fizičkim opterećenjem (riskantan u Wellensovom sindromu).

6. NSTEMI vs. neishemijska insuficijencija srca sa povišenom koncentracijom troponina

U starijih bolesnika su česte epizode gušenja, sa (a) tipičnim bolovima ili bez njih, u brojnim simptomatološkim i etiopatogenetskim varijantama. Svakako, NSTEMI neretko dovodi do dekompenzacije, naročito ako disfunkcija LK već postoji. Važi i obratno: brojnim mehanizmima dekompenzacija – na terenu KB – može uzrokovati nekrozu kardiomiocita. Individualizovana terapija je jasno usmerena i ka KB i ka SI. Međutim, dokazano je da koncentracija troponina raste i tokom akutizacije neishemijske SI⁷.

Sličnost: Gušenje i nelagodnost u grudima su veoma često udruženi simptomi, pogotovu u starijih bolesnika sa brojnim komorbiditetima, tako da neretko rezultat merenja troponina u krvi bude nepredvidiv. Imajući u vidu da definicija infarkta podrazumeva ishemijom uzrokovan porast koncentracije troponina, da je troponin bitan za stratifikaciju rizika, kao i da je KB najvažniji individualni uzrok SI, sasvim je razumljivo da antitrombotska terapija veoma često i presudno zavisi od nivoa troponina.

Opasnost usled potencijalne greške: Pripisivanje povišenih vrednosti troponina u krvi infarktu miokarda ima za posledicu propisivanje dvojne antiagregacione, kao i antikoagulantne terapije, što može bolesnika direktno uvesti u rizik po život opasne hemoragije. Ovo utoliko pre što sa godinama i komorbiditetima raste rizik krvarenja. Značajno je nekada veoma delikatno vaganje o koronarnoj angiografiji u individualnog bolesnika bazirati na dobro protumačenim nalazima, uključujući troponin.

Preporuka: Svest o tome da nije svako povišenje troponina infarkt miokarda potrebno je primeniti u svakodnevnom radu i preneti ostalim kolegama. Karakteristična kinetika troponina u AIM oslikana je dinamikom, za razliku od generalno stabilno, ali blago povišenih vrednosti u hroničnoj SI, uz manja kolebanja tokom pogoršanja⁷.

7. „Trombotski” NSTEMI vs. NSTEMI uzrokovan (neprepoznatim) krvarenjem

Krvarenje, naročito obilno, može brojnim mehanizmima da ugrozi pacijenta, uključujući hipotenziju, anemiju, neophodnost redukcije antitrombotske terapije, aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i sekreciju kateholamina, sa posledičnom tahikardijom (koja povećava potrošnju kiseonika u miokardu, a smanjuje dopremanje time što skraćuje dijasolu), itd. Sa starenjem populacije i boljim preživljavanjem teških bolesti, kao i sa ekspanzijom anti-reumatske i antitrombotske terapije, biće sve više pacijenata sa krvarenjem. Gorenavedenim mehanizmima hemoragija može dovesti do AIM, obično NSTEMI.

Sličnost: Postoji gotovo istovetnost u tegobama u NSTEMI različite etiopatogeneze.

Opasnost usled potencijalne greške: Primena antitrombotske terapije je, naravno, kontraindikovana kod značajnog krvarenja (a ako to krvarenje dovede do NSTEMI, očigledno je značajno). Rizikuje se pogoršanje krvarenja, a time i toka NSTEMI.

Preporuka: Ne sme se šablonski propisivati terapija, važno je prepoznati izuzetke. Nije svaki AIM uzrokovan trombozom koronarne arterije, pogotovo ako je NSTEMI.

Zaključak

Napredak u medicinskoj tehnici i šira dostupnost kvalitetnih metoda doprinele su znatnom poboljšanju i objektivizaciji dijagnoze AIM, ali su istakle i neke savremene DDg zamke. Neke od najvažnijih, praksom potvrđene, iznete su u radu, uz sugestije za rešavanje.

Literatura

- Koracevic GP. Prehospital thrombolysis expansion may raise the rate of its inappropriate administration in ST-elevation acute myocardial infarction induced by aortic dissection. *Am J Emerg Med* 2013 Mar;31(3):628-9.
- Yahalom M, Roguin N, Suleiman K, Turgeman Y. Clinical Significance of Conditions Presenting with ECG Changes Mimicking Acute Myocardial Infarction. *Int J Angiol* 2013 Jun;22(2):115-22.
- Koracevic G. Perimyocarditis may coexist with acute myocardial infarction. *Recent Researches in Modern Medicine. WSEAS* 2011:142-144.
- Koraćević G, Čosić V, Stojanović I. False positive troponin – a true problem. *J Med Biochem* 2013; 32:1–6.
- Goran KP. Diseases from every organ system can raise cardiac troponin concentration. *Resuscitation* 2010 Jan;81(1):128.
- Goran KP. Simple and practical classification of elevated troponin values. *Am J Emerg Med* 2008 Oct;26(8):951-2.
- Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, Fesmire FM, Geraci SA, Gersh BJ, Larsen GC, Kaul S, McKay CR, Philippides GJ, Weintraub WS. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012 Dec 11;60(23):2427-63.
- Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Gohbara M, Matsuzawa Y, Okada K, Morita S, Umemura S, Kimura K. Differences in negative T waves among acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012 Dec;1(4):349-57.
- Kukla P, Długopolski R, Krupa E, Furtak R, Mirek-Bryniarska E, Szełemej R, Jastrzębski M, Nowak J, Kulak L, Hybel J, Wrabec K, Kawecka-Jaszcz K, Bryniarski L. How often pulmonary embolism mimics acute coronary syndrome? *Kardiologia Polska* 2011;69(3):235-40.
- Mohsen A, El-Kersh K. Variable ECG findings associated with pulmonary embolism. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 28;2013. pii: bcr2013008697. doi: 10.1136/bcr-2013-008697
- Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Umemura S, Kimura K. Differences in negative T waves between acute pulmonary embolism and acute coronary syndrome. *Circ J* 2014;78(2):483-9.
- Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Kanna M, Iwahashi N, Okuda J, Nozawa N, Ozaki H, Yano H, Nakati T, Kusama I, Umemura S. Prognostic significance of inverted T waves in patients with acute pulmonary embolism. *Circ J* 2006 Jun;70(6):750-5.
- Hirata K, Wake M, Kyushima M, Takahashi T, Nakazato J, Motoake H, Tengan T, Yasumoto H, Henzan E, Maeshiro M, Asato H. Electrocardiographic changes in patients with type A acute aortic dissection. Incidence, patterns and underlying mechanisms in 159 cases. *J Cardiol* 2010 Sep;56(2):147-53.
- Koracevic GP. Right ventricular myocardial infarction: an additional reason to search for aortic dissection as a possible cause. *J Emerg Med* 2013 Jan;44(1):191.
- de Zwaan C, Bär FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J* 1982 Apr;103(4 Pt 2):730-6.
- Balasubramanian K, Ramachandran B, Subramanian A. A dangerous twist of the 'T' wave: A case of Wellens' Syndrome. *AMJ* 2013, 6, 3, 122-125.

Abstract

Differential diagnosis of acute myocardial infarction and its etiology: 7 life threatening clinical conditions

Goran Koraćević, Emina Dimitrijević, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Tomislav Kostić, Aleksandar Stojković, Žaklina Ristić, Miomir Ranđelović, Miodrag Damjanović Miodrag, Danijela Đorđević Radojković, Dušanka Kutlešić Kurtović, Goran Damjanović, Sonja Dakić

Clinic for cardiovascular diseases, Medical school of Nis

Chest pain is one of the most important of differential diagnosis to medicine, both in terms of frequency, and thus the potential threat of life of patients. It is necessary to quickly and accurately treat patients in often poor conditions. Several differential diagnostic pitfalls are pointed out in recent years. Each of these examples is definitely cared for at our institution, and the like are often published as illustrations in magazines.

Advances in medical technology and the wider availability of high-quality methods have contributed to a significant improvement and objectification diagnosis of acute myocardial infarction, but also highlighted some contemporary differential-diagnostic traps. Some of the most important practices of confirmed, are presented in the paper, along with suggestions for resolution.

Key words: acute myocardial infarction, differential diagnosis

Procena ishemijskog i hemoragijskog rizika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Nebojša Krstić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Ružica Janković, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Teodora Stanojlović, Miomir Randelović, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Dragana Stanojević, Predrag Cvetković

Klinika za kardiovaskularne bolesti KC Niš

Sažetak

Akutni koronarni sindrom (ACS) predstavlja po život opasnu manifestaciju ateroskleroze uzorkovanu akutnom trombozom, usled rupture ili erozije aterosklerotskog plaka. Godišnja incidenca NSTEMI-ACS je veća u odnosu na incidencu STEMI, ali sa gotovo jednakim mortalitetom nakon 6 meseci. Tokom procesa postavljanja dijagnoze i diferencijalne dijagnoze, sprovodi se i stratifikacija rizika. Ona je jako korisna radi odluke o mestu lečenja, upotrebi GP IIb/IIIa inhibitora i invazivnoj strategiji lečenja. Visoko rizični bolesnici su kandidati za agresivnu anti-trombotičnu terapiju i invazivnu strategiju. Najčešće neishemijske komplikacije su hemoragijske komplikacije. Nekoliko definicija, koje uključuju kliničke aspekte krvarenja (lokalizaciju i uticaj na hemodinamiku) i/ili potrebu za transfuzijom, kao i vrednost smanjenja hemoglobina, u upotrebi su za procenu težine krvarenja. CRUSADE rizik skorom kvantifikuje se rizik od intra-hospitalnog velikog krvarenja tokom tretmana i time unapređuje procena bazalnog rizika za bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom bez ST segment elevacije. Faktori rizika za ishemijske i hemoragijske događaje se obično preklapaju, te su visoko rizični bolesnici na jednako visokom riziku od ishemijskih i hemoragijskih događaja.

Ključne reči akutni koronarni sindrom, stratifikacija rizika, hemoragijske komplikacije

Koronarna bolest je najčešći pojedinačni uzrok letalnog ishoda u celom svetu. Više od sedam miliona ljudi svake godine umre usled koronarne bolesti, što iznosi 12.8 % svih letalnih ishoda. Klinička prezentacija ishemijske bolesti srca je jako raznolika, te stoga diferencijacija akutnog koronarnog sindroma (ACS) predstavlja dijagnostički izazov.¹ Akutni koronarni sindrom zastupljen je u populaciji svih starosnih dobi, rasa i socioekonomskog statusa.²

Michael Davies i saradnici opisali su još pre 30 godina rupturu koronarnog ateromatoznog plaka kao osnovni patofiziološki mehanizam nastanka ACS.³ Erozijska ili rupturna aterosklerotskog plaka, sa različitim stepenom tromboze i distalne embolizacije i posledične miokardne hipoperfuzije, predstavljaju osnovu patofiziološkog mehanizma ovog entiteta.⁴

Prevalenca akutnog koronarnog sindroma bez ST segment elevacije (NSTEMI) određena je zahvaljujući brojnim registrima^{5,6}. Učestalost infarkta miokarda bez ST segment elevacije (NSTEMI) veća je od učestalosti infarkta miokarda sa ST segment elevacijom (STEMI).⁷

Iako je hospitalni mortalitet bolesnika sa NSTEMI manji u odnosu na bolesnike sa STEMI (5 vs 7 %), šestomesečni mortalitet je gotovo jednak (12 vs 13%)^{8,9,10}.

Tokom prethodnih 10 godina postalo je jasno da bolesnici sa ACS imaju različitu prognozu; puno napora je uloženo u definisanje kliničkih komponenti koje predviđaju nepovoljan odnosno smrtni ishod u bolnici ili tokom različitog perioda praćenja svakog pojedinačnog bolesnika. Skoring sistemi su napravljeni radi stratifikacije rizika bolesnika i u brojnim kliničkim ispitivanjima lekova i intervencija (koronarna angiografija i revaskularizacija), analizirani su efekti intervencije zavisno od stepena rizika grupe kojoj bolesnik pripada. Kliničke studije su pokazale da što je rizik veći utoliko je veća i potencijalna korist od primenjene intervencije. Ipak, sa povećanim brojem dostupnih lekova koji utiču na trombozu i tako smanjuju ishemijske događaje, povećava se učestalost hemoragijskih komplikacija koje predstavljaju važnu determinantu nepovoljnog ishoda. Tako ostaje dilema: da li se tokom lečenja treba primeniti koktel lekova koji pokazuje koristan efekat ili će korist biti izdanak potencijalno udruženih komplikacija?

Nisu svi bolesnici sa ACS izloženi jednakom kratkom ili dugoročnom kardiovaskularnom riziku. Procena apsolutnog individualnog rizika svakog pojedinačnog bolesnika je važna za izbor terapijske strategije. Terapija obično obuhvata anti-trombotičke lekove koji mogu

redukovati učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, ali povećavaju i učestalost hemoragijskih komplikacija. Balans između tih opozitnih efekata terapije je povezan sa individualnim apsolutnim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja: što veći apsolutni kardiovaskularni rizik, veća je i potencijalna redukcija apsolutnog rizika adekvatnom farmakološkom ili invazivnom intervencijom.^{8,11}

Tokom procesa postavljanja dijagnoze i diferencijalne dijagnoze, neprestano se procenjuje rizik u cilju pravilnog sprovođenja terapijske strategije, ne samo na prijemu, već i tokom hospitalizacije i na otpustu. Bolesnici sa NSTEMI su na visokom riziku od ponovljenog infarkta miokarda (MI) i letalnog ishoda^{12,13}. Sa druge strane, visoko rizični bolesnici zahtevaju intenzivniju terapiju, te se paralelno procenjuje i rizik od hemoragijskih komplikacija.

Prognoza

U cilju što bolje stratifikacije rizika pristupa se proceni kliničke prezentacije, dijagnostičkim metodama i korišćenju rizik skorova.

Uz univerzalne kliničke markere rizika, kao što su starost, životna dob, dijabetes, renalna insuficijencija i ostali komorbiditeti, inicijalna klinička prezentacija je visoko prediktivna za ranu prognozu ove grupe bolesnika. Simptomi u mirovanju kao i povećani broj ishemijskih epizoda značajno utiču na prognozu. Tahikardija, hipotenzija ili srčana insuficijencija na prijemu imaju loš prognostički značaj i zahtevaju brzi dijagnostički i terapijski algoritam^{14–16}. U populaciji bolesnika mlađe životne dobi neophodno je razmotriti upotrebu kokaina koji je povezan sa ekstenzivnim oštećenjem miokarda i visokom učestalošću komplikacija¹⁷.

EKG u miru je prvo dijagnostičko sredstvo u proceni bolesnika sa NSTEMI^{1–3}. Obavezan je snimak EKG-a unutar 10 minuta, nakon 6 i 24 h, tokom svake epizode ponavljanih bolova u grudima i pre otpusta. Devijacija ST segmenta i promene T talasa su indikatori nestabilne koronarne bolesti^{18,14}. Broj odvođa u kojima se registruje depresija ST segmenta i njena apsolutna vrednost ukazuju na opseg i težinu ishemije i korelišu sa prognozom^{4,8}. Depresija ST segmenta veća od 1 mm udružena je sa rizikom od letalnog ishoda i MI tokom 1 godine od 11 %¹⁴. Depresija veća od 2 mm nosi šest puta veći rizik od letalnog ishoda¹⁹.

Elevacija ST segmenta > 0.1 mV u aVR ukazuje sa velikom verovatnoćom na bolest glavnog stabla leve koronarne arterije ili trosudovnu kronarnu bolest i težu kliničku prognozu¹⁹. Kontinuirani monitoring promena ST segmenta nezavisno doprinosi proceni ukupnog rizika uz EKG promene u miru, vrednosti troponina i kliničku prezentaciju bolesnika^{20,21}.

Biohemijski markeri

Miokardna nekroza je udružena sa oslobađanjem strukturnih proteina i ostalih intracelularnih makromolekula u kardijalni intersticijum usled narušenog integriteta ćelijske membrane. Biomarkeri miokardne nekroze su kardijalni troponin I i T (cTnI and cTnT), CK, mioglobin, laktat dehidrogenaza i ostali markeri⁽²²⁾.

Troponin T i troponin I su najčešće korišćeni markeri miokardne nekroze pošto su specifičniji i senzitivniji od tradicionalnih kardiospecifičnih enzima. S obzirom na nisku senzitivnost preporučuje se ponavljano merenje vrednosti troponina nakon 6–9 h^{23,19}. Visoko senzitivni troponin test omogućava brzu procenu prognoze čak unutar 3 h. Ipak, vrednost troponina nije dovoljna za donošenje odluke kod ovih bolesnika, jer je intra-hospitalni mortalitet 12.7 % u troponin-negativnoj grupi bolesnika²⁴.

Prognostički značaj imaju i markeri inflamacije, naročito visoko senzitivni reaktivni protein C (hsCRP). Među troponin negativnim pacijentima povišen hsCRP prediktor je dugoročnog mortaliteta (šest meseci – 4 godine)^{4,8,25}, što je potvrdila i FRISC studija.

Povišene vrednosti natrijum-uretskih peptida (BNP ili NT-proBNP) ukazuju na 3–5 puta veći mortalitet u odnosu na normalne vrednosti²⁶. Oni su markeri dugoročne prognoze i imaju ograničenu vrednost u inicijalnoj proceni rizika i posledičnoj terapijskoj strategiji.

Povećanje nivoa BNP u akutnoj fazi NSTEMI-ACS može ukazati na težinu miokardnog oštećenja, pošto se on oslobađa iz komore kao odgovor na zidni stres i ishemijsku. Time se objašnjava snažna korelacija između vrednosti BNP i mortaliteta nezavisno od ostalih faktora kao što su starosna dob, komorbiditeti, interventna strategija i ejekciona frakcija leve komore (EF).²⁷

Hiperglikemija na prijemu je takođe snažan prediktor mortaliteta i srčane insuficijencije, čak i kod bolesnika koji ne boluju od šećerne bolesti²⁸. Glikemija na tašte tokom prvih dana hospitalizacije je snažniji prediktor mortaliteta u odnosu na vrednosti glikemije na prijemu²⁹.

Na povišen rizik ukazuju i anemija, povećan broj leukocita i smanjen broj trombocita³⁰.

Markeri renalne funkcije

Narušena renalna funkcija je snažan nezavisni prediktor dugoročnog mortaliteta u ACS: dugoročni mortalitet eksponencijalno raste sa smanjenjem glomerularne filtracije (GFR/CrCl).²⁵

I pored rutinskih markera neki visoko rizični bolesnici ne mogu biti identifikovani. Otuda se ispituju novi markeri: markeri vaskularne inflamacije: mijeloperoksidaza, faktor rasta 15 i lipoprotein-udružena fosfolipaza A-2³¹; protein koji vezuje masne kiseline³², ishemijom-modifikovani albumin³³, kao i marker sistemskog stresa – kopeptin³⁴.

U nedavno objavljenoj multicentričnoj studiji, na 1967 bolesnika sa bolom u grudima unutar 6 h od početka bolova određivane su vrednosti kopeptina (C-terminalni kraj arginin vasopresin prekursor peptida) i visoko-senzitivnog troponina I (cTnI). Negativne vrednosti kopeptina i cTnI mogle su isključiti AMI kod 58 % bolesnika, sa negativnom prediktivnom vrednošću od 99.2 %. AMI koji nije otkriven na osnovu inicijalne vrednosti cTnI potvrđen je na osnovu vrednosti kopeptina od >14 pmol/L kod 23 (72 %) od 32 bolesnika. Kombinacija kopeptina i visoko-senzitivnog troponina može biti prihvatljiv pristup za isključivanje dijagnoze ACS kod bolesnika sa bolom u grudima.³⁵

Rizik skorovi

Različiti modeli procene rizika koriste različite parametre i nijedan nije jasno superioran, iako PURSUIT, GRACE i PREDICT pružaju bolju procenu rizika od letalnog ishoda u odnosu na TIMI skor. Između nekoliko rizik skorova koji predviđaju kratkoročni i dugoročni rizik od ishemijskih događaja, GRACE i TIMI skorovi su najzastupljeniji.

Bazirano na direktnoj komparaciji³⁶, GRACE rizik skor omogućava najtačniju stratifikaciju rizika na prijemu i na otpustu bolesnika, ali zbog kompleksnosti zahteva korišćenje softvera za izračunavanje. Uz dodatak biomarkera, ovom skoru se povećava diskriminativna snaga i poboljšava predviđanje dugoročnog rizika.³⁷

TIMI risk skor je znatno jednostavniji, ali i inferiorniji u smislu diskriminativne tačnosti³⁶, što je posledica odsustva kriterijuma kao što su Killip klasa, srčana frekvenca i vrednost sistolnog krvnog pritiska.

Hemoragijske komplikacije

Procena rizika je veoma važna u donošenju odluke o terapijskom tretmanu kroz stalnu re-evaluaciju rizika od ishemijskih i hemoragijskih komplikacija. Rizik od ishemijskih i hemoragijskih događaja se preklapa, s obzirom da su visoko rizični bolesnici i na povišenom riziku od hemoragijskih komplikacija. Izbor i doza antitrombotičnih i antikoagulantnih lekova je stožer, ne samo terapije, već i procene rizika od budućih ishemijskih i hemoragijskih komplikacija^{4,8}. Hemoragijske komplikacije povećavaju rizik od neželjenih događaja i brojni su faktori koji predviđaju rizik od krvarenja kao što su starija životna dob, ženski pol, renalna insuficijencija i anemija.

Renalna insuficijencija kao hemodinamska posledica krvarenja i potencijalni nepovoljni efekti transfuzije doprinose povećanom riziku. Krvarenje je pokretač protrombotičnog i proinflatarnog stanja. Glavna komponenta rizika je potreba za obustavom antitrombotične i antitrombotične terapije, što dovodi do povećanog rizika od ishemijskih događaja. S obzirom da su faktori rizika od ishemijskih i hemoragijskih događaja jednaki, visoko rizični bolesnici zahtevaju agresivniju terapiju i posledično su na visokom riziku od hemoragijskih komplikacija. Transfuzija takođe može biti povezana sa neželjenim događajima i povezana je sa rizikom od letalnog ishoda nakon 30 dana, te je treba izbegavati u slučaju blage anemije ($Hct > 25\%$, $Hg > 8\text{ g/dl}$)³⁸.

Razlika u bezbednosti antitrombotičke terapije pruža mogućnost za poboljšanje kliničkog ishoda vulnerabilnih pacijenata, posebno onih kod kojih je ishemijska protekcija neophodna. U kliničkoj praksi je česta upotreba većih doza antitrombotičkih lekova, naročito u populaciji pacijenata starije životne dobi. Najnovije ACC/AHA preporuke naglašavaju korist od invazivne strategije u populaciji starije životne dobi uprkos povećanom riziku od komplikacija.

Iako je udruženost između starosne dobi i krvarenja uslovljena smanjenim klirensom kreatinina, anemijom i polom, starija životna dob je nezavisni prediktor rizika od krvarenja. Antitrombotična strategija koja smanjuje rizik od krvarećih komplikacija je neohodna u optimizaciji bezbednosti tretmana starije populacije²⁶.

Tabela 1. Algoritam za određivanje rizika od velikog intra-hospitalnog krvarenja korišćenjem CRUSADE rizik skora

Prediktor	Skor
Bazalni hematokrit, %	
<31	9
31–33.9	7
34–36.9	3
37–39.9	2
≥40	0
Klirens kreatinina,* mL/min	
≤15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>120	0
Srčana frekvenca (bpm)	
≤70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥121	11
Pol	
Muški	0
Ženski	8
Znaci CHF na prijemu	
Ne	0
Da	7
Prethodna vaskularna bolest†	
Ne	0
Da	6
Diabetes mellitus	
Ne	0
Da	6
Sistolni krvni pritisak, mm Hg	
≤90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥201	5

CHF – kongestivna srčana insuficijencija.

*Klirens kreatinina određen Cockcroft-Gault formulom.

† Prethodna vaskularna bolest definisana kao podatak o perifernoj arterijskoj bolesti ili prethodni šlog.

CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines)^{39,40} rizik skor je proizašao iz velikog američkog nacionalnog registra, tj. prospektivne opservacione studije na preko 89,000 bolesnika sa ACS u cilju što efikasnije implementacije prepo-

ruka o lečenju i predviđanju rizika od krvarenja u populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom uz mogućnost izračunavanja rizika od velikih hemoragijskih komplikacija za svakog pojedinačnog bolesnika (tabela 1). Program za izračunavanje rizika je dostupan u elektronskom formatu i obuhvata bazalne parametre kao što su hematokrit, GFR, srčana frekvencija, sistolni krvni pritisak, prethodno vaskularno oboljenje, dijabetes, znake srčane insuficijencije i pol⁴¹. Na osnovu unetih podataka program izračunava vrednost CRUSADE rizik skora od intra-hospitalnog krvarenja omogućavajući individualni pristup tretmanu ovih bolesnika (tabela 2). Ovaj rizik skor ima veliku tačnost u predviđanju krvarenja. Izračunavanje ne obuhvata i starosnu dob, mada su godine činilac formule za kalkulaciju klirensa kreatinina⁴².

Drugi rizik skor je proistekao iz velikog registra od 17421 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy – ACUITY) i HORIZONS (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) studije⁴³. Identifikovano je šest nezavisnih prediktora (ženski pol, starija životna dob, povišene vrednosti kreatinina u serumu, broj leukocita, anemija i NSTEMI ili STEMI) i parametar vezan za terapiju (heparin i inhibitor GP IIb/IIIa receptora). Ovim skorom se identifikuju bolesnici sa povećanim rizikom od krvarenja nevezanog za hiruršku revaskularizaciju i posledični 1-godišnji mortalitet, ali nije potvrđen nezavisnim ispitivanjem.

Oba ova skora su proizašla na osnovu analize bolesnika podvrgnutih invazivnoj proceduri uz korišćenje femoralnog pristupa, pri čemu bi radijalni pristup verovatno smanjio učestalost hemoragije.

Dugoročni rizik

Uz kratkoročne faktore rizika, brojni faktori su udruženi sa dugoročnom prognozom, ali se izdvajaju: komplikovani klinički tok, sistolna funkcija leve komore, stepen koronarne bolesti, revaskularizacija i rezidualna ishemija na ne-invazivnom testu.

Zaključak

Akutni koronarni sindrom obuhvata široki dijapazon kliničkih manifestacija sa različitim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom. U cilju pravovremene procene adekvatnog terapijskog tretmana i invazivne strategije, neophodna je rana stratifikacija rizika koja se kao dinamičan proces nastavlja i tokom lečenja. Paralelno sa procenom rizika od ishemijskih događaja, procenjuje se i rizik od krvarenja, s obzirom na to da hemoragijske komplikacije u velikoj meri pogoršavaju prognozu ionako visoko rizičnih bolesnika, a kod kojih se inače javljaju češće zbog primene agresivnije antitrombotične terapije. Upotrebom CRUSADE rizik skora moguće je na samom prijemu proceniti individualni rizik bolesnika od hemoragijskih komplikacija nezavisno od primenjene strategije tretmana (medikamentna i/ili invazivna strategija).

Literatura

1. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619
2. Peters RJG, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ* 2007; 334: 1265-1269.
3. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *British Heart Journal*. 1985; 53(4):363-373.
4. Cannon CP and Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In Braunwald, Zipes, Libby(Eds): *Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine* 8th ed. W.B. Saunder Company, 2008. Philadelphia, pp. 1319-1351.
5. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results form the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004; 90: 1004-1009.
6. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes-the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24: 1189-1194.
7. David D. McManus, MD, FACC,a,c Joel Gore, MD, FACC,a Jorge Yarbetski, MD, MPH,c Frederick Spencer, MD,b Darleen Lessard, MS,c Robert J. Goldberg, PhDa. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. *Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. Am J Med.* Jan 2011; 124(1): 40–47.
8. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
9. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, et al for the OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28: 1409-1417.
10. Bode C and Ziriklik A. STEMI and NSTEMI: the dangerous brothers? *Eur Heart J* 2007; 28: 1403-1404.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes: a national clinical guideline. (93). Edinburgh: UK: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
12. Wong C and White HD. Value of community-derived risk models for stratifying patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2005; 26: 851-852.
13. Concalves P, Ferreira J, Aguiar C, Sebra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-872.
14. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345-2353
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*; 2000;284:835-842.
16. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
17. Carrillo X, Curo A, Muga R, Serra J, et al. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244-1250.
18. Rao SV, Eikelboom JW, Granger CB, Harrington RA, et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-1204.
19. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PATAGON-A and GUSTO IIb investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.

20. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observation from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36) trial. *Am J Coll Cardiol* 2009;53:1411-1421.
21. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, et al. Recurrent ischemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events: meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997-2006.
22. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562.
23. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;31:2197-2204.
24. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; troponin alone is not enough. *AM J med* 2009;122:107-108.
25. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-281.
26. Hamm WC. Bleeding management and pharmacological strategy in primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 24 (Suppl C): C9-C12.
27. García-Alvarez A, Regueiro A, Hernández J, Kasa G, et al. Additional value of B-type natriuretic peptide on discrimination of patients at risk for mortality after a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* published online 21 January 2014. DOI: 10.1177/2048872614520753.
28. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucosae during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013-1017.
29. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457-462.
30. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, et al. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23:310-316.
31. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096-1102.
32. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2012;55:2590-2598.
33. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *AM Heart J* 2012;159:570-576.
34. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-68.
35. Hamm CW and Crea F. The Year in Cardiology 2013: acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2014;35: 349-352.
36. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *Eur Heart J* 2005;26:865-872.
37. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected non-necrosis biomarkers. *Am Heart J* 2012;160:88-94.
38. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, et al. Advanced Age, Antithrombotic Strategy, and Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Results from ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1021-1030.
39. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.
40. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, et al; GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007; 116: 2793-2801.
41. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1936-1945.
42. Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2187-2189.
43. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012;55:2556-2566.

Abstract

Evaluation of ischemic and hemorrhagic risk in patients with acute coronary syndrome

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Nebojša Krstić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Ružica Janković, Snežana Čirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Teodora Stanojlović, Miomir Randelović, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Dragana Stanojević, Predrag Cvetković

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Acute coronary syndrome (ACS) represent a life-threatening manifestation of atherosclerosis usually precipitated by acute thrombosis, induced by ruptured or eroded atherosclerotic plaque. Data suggest that the annual incidence of NSTEMI-ACS is higher than that of STEMI but with comparable mortality rate after 6 months. During the process of establishing diagnosis of ACS and excluding differential diagnoses, parallel process is risk stratification. An estimation of risk is useful in selection of the site of care, selection of therapy, especially platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and coronary revascularization. The high-risk patients are candidates for more aggressive antithrombotic therapy and invasive strategy. The most frequent non-ischaemic complications are bleeding complications. Several definitions, including clinical aspects of bleeding (location and impact on haemodynamics) and/or need for blood transfusion as well as magnitude of haemoglobin drop, are used to grade bleeding severity. The CRUSADE bleeding score quantifies risk for in-hospital major bleeding across all post-admission treatments, which enhances baseline risk assessment for NSTEMI care. The risk factors for bleeding and ischaemic events overlap considerably, with the result that patients at high risk of ischaemic events are also at high risk of bleeding complication.

Keywords: acute coronary syndrome, risk stratification, bleeding complications

Otvaranje koronarne arterije u primarnim PCI ne znači uvek i optimalni protok i najpovoljniji ishod za bolesnika – tretman „no reflow” fenomena

Milan Živković, Zoran Perišić, Nenad Božinović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Tomislav Kostić, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović

Klinički centar Niš, Klinika za kardiovaskularne bolesti

Sažetak

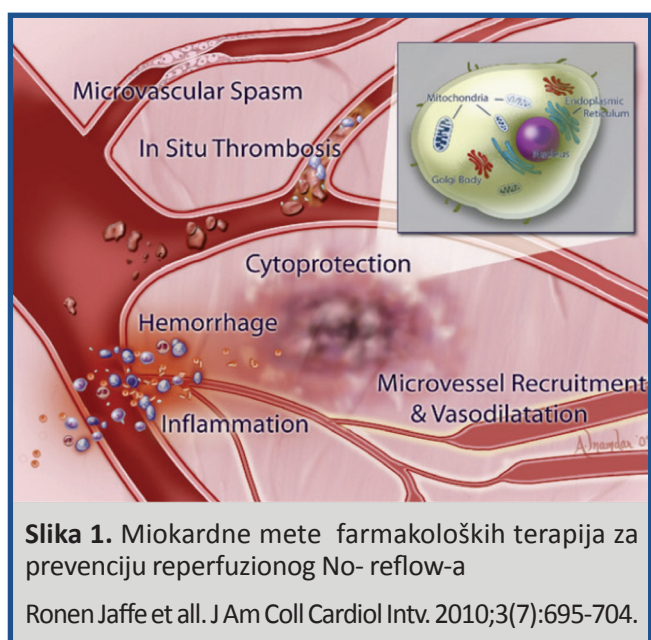
Mikrovaskularna opstrukcija (MVO) obično se javlja nakon perkutanih koronarnih intervencija (PCI), može dovesti do povreda miokarda i nezavisan je prediktor nepovoljnog ishoda. MVO se može manifestovati kao angiografsko smanjenog protoka uzvodno u epikardnim arterijama, što je situacija koja se naziva „no-reflow”. Fenomen no-reflow je prvobitno primećen u eksperimentalnim modelima akutnog infarkta miokarda (MI) i opisan je kao neuspeh da se povrati normalan protok krvi uprkos uklanjanja koronarne opstrukcije. Definisan angiografski, no-reflow se manifestuje kao smanjenje akutnog koronarnog protoka (TIMI razred 0–1) u odsustvu disekcije, tromba, spazma ili visokorazredne rezidualne stenoze na ciljanoj leziji. Mali stepeni umanjavanja protoka (TIMI 2 razreda) obično se nazivaju „spori tok”. Međutim, studije pacijenata sa akutnim IM su pokazale da mogu pružiti scintigrafske dokaze za proglašavanje no-reflow, sugerišući da mikrovaskularne povrede mogu biti angiografski neuočljive kod nekih pacijenata. Mehanizmi i posrednici odgovorni za no-reflow mogu ostati spekulativa, krajnji rezultat izgleda da je ozbiljna mikrovaskularna disfunkcija. Potencijalni mehanizmi mikrovaskularne disfunkcije uključuju vazospazam, embolizaciju trombom ili drugih aterosklerotskim debrijem, povredu endotela kiseoničnim slobodnim radikalima, kapilarne čepove od eritrocita i neutrofila, i intracelularni edem/intersticijalno/intramuralno krvarenje. Mikrovaskularna opstrukcija može biti široko kategorizovana na osnovu trajanja ishemijske miokarda koja prethodi PCI. U „interventna MVO” (npr. elektivna PCI), opstrukcija obično podrazumeva miokard koji nije bio izložen akutnoj ishemiji pre PCI. Nasuprot „reperfuziona MVO” (npr. primarna PCI za akutni infarkt miokarda) nastaje unutar zone infarkta koja je ishemijska pre koronarne intervencije. Interventna i reperfuziona MVO imaju različite patofiziološke mehanizme i mogu zahtevati individualne terapijske pristupe. Interventna MVO je pretežno izazvana nizvodnom embolizacijom aterosklerotskim materijalom iz zida krvnog suda u distalnu microvaskulaturu. Reperfuziona MVO rezultira iz oba, distalnom embolizacijom i ishemijsko-reperfuzionom povredom unutar ishemijskog tkiva. Randomizovane kliničke studije su proučavale strategije za prevenciju MVO i no-reflow; međutim, efikasnost mera za vraćanje MVO jednom kada se no-reflow angiografski pokazao ostaju nejasne. Novi pristupi za prevenciju i lečenje MVO će zahtevati bolje razumevanje intracelularnih kardioprotektivnih puteva, kao što je blokada permeabilnosti mitohondrijalnih tranzicijskih pora.

Cljučne reči mikrovaskularna opstrukcija, „no-reflow” fenomen, perkutane koronarne intervencije

Uvod

Koncept mikrovaskularnih opstrukcija (MVO) nakon perkutanih koronarnih intervencija (PCI) odnosi se na hipoperfuziju tkiva miokarda u prisustvu uspostavljene epikardne koronarne cirkulacije. MVO može da dovede do smanjenja u protoku uzvodno u otvorenoj epikardnoj arteriji, što se naziva no-reflow, a povezan je sa nepovoljnim kliničkim ishodom. MVO može da dovede na osnovu više patofizioloških mehanizama do „no-reflow”. Dijagnostički modaliteti

koji imaju ulogu u ocenjivanju mikrovaskularne perfuzije uključuju rezoluciju ST segmenta na elektrokardiogramu, angiografsko merenje koronarnog protoka i tkivne perfuzije, kontrastna ehokardiografija, magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija i intrakoronarno merenje brzine protoka dopler žicom. Elektrono mikroskopski pregled srčane mikrovaskulature u okviru anatomskih no-reflow zona pokazuje značajna kapilarne oštećenja u obliku nabubrelog endotela i intraluminalnih endotelinih izbočina i, ređe, intraluminalne trombocite i fibrin trombove. Ove

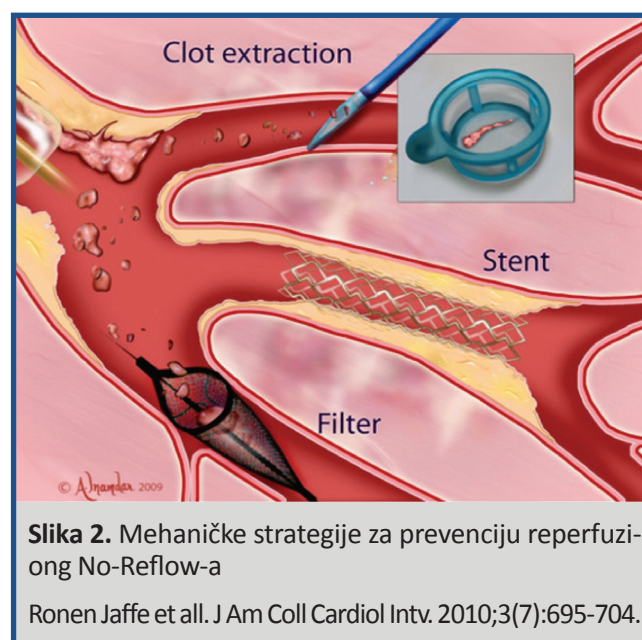


promene, zajedno sa intersticijalnim i edemom miokardnih ćelija, mogu izvršiti kompresu na kapilare i biti odgovorne za pojavu no-reflow. Što je duže trajanje ishemije, verovatnije je da se fenomen no-reflow i dogodi.

Patofiziologija

Razumevanje patofiziologije fenomena no-reflow je ključ za njegovo rešavanje. Nakon dužeg prestanka koronarne okluzije i obnove protoka krvi u epikardne koronarne arterije, postoji dovoljno strukturnih oštećenje mikrovaskulature da spreči restauraciju normalnog protoka krvi do kardiomiocita. Ovo može dovesti do neadekvatnog zarastanja srčanog ožiljka. Pored toga, može da spreči razvoj budućeg kolateralnog protoka. Ovaj fenomen čini se da je izraženiji u subendokardiju na način sličan kao Wavefront fenomen kod ishemične srčane smrti. Izraženiji je kod dužih perioda koronarne okluzije. No-reflow je izgleda više proces nego neposredni događaj koji se javlja u trenutku reperfuzije. Eksperimentalne studije su pokazale da se no-reflow područje povećava sa vremenom posle reperfuzije. Iako je jasno da abnormalnosti na nivou mikrovaskulature izazivaju pojavu no-reflow, tačan mehanizam nije siguran jer raznovrsnosti faktora verovatno doprinose tome.

Mehanizmi MVO i no-reflow fenomena uključuju mehaničko začepljenje i sekundaranu distalnu embolizaciju u epikardnim koronarnim arterijama, spoljnu kompresiju pod edematoznim tkivom, in situ trombozu, vazospazam, aktiviranje inflamatornih kaskada sa zastojećem leukocita i ekstravazacijom, kao i reperfuzione povrede. Intervencije za optimizovanje tkivne perfuzije nakon PCI mogu biti usmerene na epikardne koronarne arterije, mikrovaskulaturu i zonu infarkta tkiva (Slike 1 i 2). Terapija za MVO i no-reflow je više testirana u životinja i u manjoj meri kod ljudi. Mikroskopski pregled je pokazao da su srčane ćelije u okviru no-reflow oblasti otečene. Kapilarni endotel je oštećen i izložen regionalnom oticanju sa velikim intraluminalnim izbočinama koja u nekim slučajevima prekidaju protok krvi i dovode do mehaničkog začepljenja. Dolazi do oslobađanja slo-



bodnih radikala kiseonika koji će dodati dalje povrede na kapilarnom endotelu. Dakle, fenomen no-reflow je verovatno multifaktorijalan. Tokom ishemijske faze, oštećenje endotela, uključujući otok endotela i edem kardiomiocita, dovelo je do nastanka no-reflow zone. Sa reperfuzijom, dodatni edem, kontrakcija miocita, trombociti, fibrin i leukociti sumirano rezultiraju proširenjem no-reflow zona tokom ranih sati reperfuzije. Smanjenje broja trombocita i leukocita i vazodilatatori izgleda da ublažavaju no-reflow.

Tretman MVO i „no-reflow“

Efikasnost terapije može da zavisi od eksperimentalnog modela i kliničkog konteksta u kome se proučava, kao i specifične doze, načina davanja i vreme tretmana u odnosu na PCI (Tabela 1). Tretmani za MVO koji su se pokazali efikasnim u prekliničkim istraživanjima često nisu efikasni i u terapiji ljudi, moguće i zbog ograničenja raspoloživih životinjskih modela. Trenutnim modelima životinja nedostaje nekoliko bitnih elemenata, uključujući aterosklerotski vaskularni supstrat i već postojeću mikrovaskularnu disfunkciju. Za modele distalne embolizacije retko se koristi biološki aktivni materijal. Modeli reperfuzione ishemije takođe ne uključuju distalne embolizacije. Idealni eksperimentalni model treba da obuhvati nizvodno embolizaciju, od sastojaka plaka ili tromba u distalno vaskularno i to u modelu koji je bio podvrgnut ishemiji kod hiperlipidemičnih ili hiperglikemičnih životinja.

Tretiranje no-reflow ne mora neophodno da smanji veličinu infarkta miokarda, jer je mikrovaskularna šteta već dobro ograničena u zoni nekroze miokarda. Međutim, lečenje no-reflow može da poveća isporuku krvi i krvnih elemenata u nekrotične oblasti, čime ubrzava zarastanje. Ovo bi moglo da smanji prisustvo širenja infarkta i remodelovanje leve komore. Spasavanje malih krvnih sudova može da pomogne stimulaciji uspostavljanja kolateralne cirkulacije, a može služiti i kao mesto neovaskularizacije. Spasavanje protoka će obezbediti isporuku lekova u nekrotičnu zonu. U kliničkoj situaciji u kojoj je no-reflow

uglavnom izazvan distalnom embolijom, lečenje ovog stanja može da spreči ekstenziju infarkta. Da biste smanjili učestalost ovog fenomena tokom kratkoročne intervencije za infarkt miokarda, pacijenti moraju da prođu kroz intervenciju u najkraćem mogućem roku. Fenomen no-reflow ima tendenciju da se češće javlja kod produžene koronarne okluzije. Opšte mere, uključujući korišćenje intra-aortne balon pumpe, mogu se koristiti po potrebi. Jer aktivacija trombocita i fibrina je ono što značajno doprinosi patogenezi fenomena no-reflow, glikoprotein IIb/IIIa trombocita receptora inhibitori mogu biti od koristi u prevenciji no-reflow fenomena tokom perkutanih koronarnih intervencija. Studije su pokazale da je ovo grupa lekova koja je korisna u smanjenju stope smrtnosti, reinfarkta i hitne revaskularizacije kada se koristi u kombinaciji sa perkutanom koronarnom intervencijom.

Koncept ishemijskog pre- i postkondicioniranja se odnosi na različite farmakološke i ne farmakološke kardioprotektivne intervencije realizovane pre početka ishemije ili u vreme reperfuzije. Kratke epizode ishemije pre početka produžene ishemije proizvedu "ishemijsko prekondicioniranje". Povremena reperfuzija sa ponavljanim epizodama rekurentne ishemije se naziva "postishemijsko kondicioniranje". Prolazna ishemija u udaljenim organima, koja sprečava ishemijsko-reperfuzione povrede na daljinu, naziva se "daljinsko ishemijsko kondicioniranje". Ove intervencije podrazumevaju složenu i nepotpuno shvaćenu mrežu molekularne aktivacije i mrežu signalnih puteva. Agonisti koji mogu da pokreću kardioprotekciju uključuju adenozin, opijate, azotoksid, bradikinin, faktor nekroze tumora alfa, brain i atrijski natriuretički peptid i interleukin-6. Pretpostavljeni signalni putevi uključuju otvaranje retikulumskih i/ili mitohondrijalnih adenozin trifosfata – zavisnih kalijumovih kanala i aktivaciju kinaza (Akt i ERK – 1/2), protein kinaza C i G, hipoksijom inducibilni faktor – 1 i endotelijalne azot oksid sintetaze. Blokada mitohondrijalne propustljivosti tranzicionih pora (MPTP) smatra se konačnim zajedničkim putem. Farmakološki "pre- i postconditioning" se može postići primenom agenasa koji aktiviraju ove citoprotektivne puteve. Nedavno, exenatid, antiapoptotic glucagon like peptid – 1 analog, koji takođe aktivira prosurvival kinaza, pokazao je da smanjuje veličinu infarkta nakon eksperimentalne reperfuzione ishemije.

Vazodilatatori. Ulogu vazodilatatora u prevenciji MVO je ispitivalo nekoliko randomiziranih kliničkih studija. Intrakoronarno dat verapamil nakon primarne PCI i praćen oralnom administracijom tretmana poboljšava perfuziju miokarda i regionalnu kinetiku zida leve komore u tretiranih pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom¹⁰. Intrakoronarno dat adenozin i verapamil nakon primarne PCI ostvaruju ekvivalentno poboljšanje perfuzije miokarda koji je superioran u odnosu na placebo¹⁴. Intrakoronarna primena nitroprusida u distalnovaskularno korito preko mikrokaterata pre primarne PCI nije uspeo da poboljša koronarni protok i reperfuzije zone infarkta u poređenju sa placebo, ali je povezan sa statistički graničnim poboljšanjem u kliničkom ishodu na 6 meseci ($p = 0,05$)¹⁵. U malim randomizovanim studijama, intravenski¹⁶ i distalni intrakoronarni adenozin¹⁷ u toku primarne PCI postiže superioran protok i popravlja komorsku funkciju u odnosu na kontrolnu grupu. AMISTAD – II (akutni infarkt miokarda Studija

adenozin – II) trial¹⁸, u odnosu na intravenski adenozin sa placebo, nije pokazala jasnu kliničku korist u toku lečenja. Međutim, post hoc analiza je pokazala smanjenje u nastanku srčane insuficijencije smrtnosti od srca kod pacijenata lečenih u prva 3 h posle početka razvoja elevacije ST segmenta kod infarkt miokarda¹⁹. Ukratko, izgleda da vazodilatatori smanjuju MVO u ambijentu infarkta i primarne PCI, mada klinički značaj ovih nalaza nije do kraja jasan.

Antiagregacione terapija i tromboliza. Antiagregaciona i trombolitička terapija može sprečiti MVO. U randomizovanim ispitivanjima pacijenata koji se podvrgavaju primarnoj PCI abiciksimab poboljšava mikrovaskularnu perfuziju i kontraktilnost miokarda u poređenju sa placebo^{20,21}. U RELAX AMI (randomizirana rano Versus kasno abiciksimab u akutnom infarktu miokarda tretiran sa primarnom koronarne intervencije) studiji²², uzvodno administracija abiciksimab postiže bolju perfuziju tkiva i funkciju leve komore nego samo tretman u laboratoriji za kateterizaciju. Nedavne studije²³ su pokazale da intrakoronarna nasuprot intravenske primene abiciksimab tokom primarne angioplastike povećana tkivnu perfuziju i smanjuje veličinu infarkta. Ovo se pripisuje poboljšanju isporuke leka do tromba koji ograničava protok, poboljšanje rastvaranja trombova i mikroembolusa na rupturiranom plaku i dalje nizvodno u mikrocirkulaciju. ONE TIME 2 (studija kontinuiranog davanja tirofibana u infarktu miokarda), bolesnici sa akutnim infarktom miokarda su nasumice dobijali ili predbolnički tirofiban ili placebo pre nego što su prolazili kroz primarnu PCI²⁴. Tirofibanom tretirane arterije postigle su superiornu tkivnu perfuziju nakon angioplastike, kao što se vidi rezolucijom elektrokardiografske elevacije ST segmenta. Meta-analiza²⁵ ranih ispitivanja placeba u odnosu na abiciksimab kao adjuvantne terapije u akutnom infarktnom PCI pokazala je značajno smanjenje u ranim ishemičnim neželjenim događajima sa trendom smanjenja smrtnosti. Nasuprot tome, u CADILLAC (Kontrolisana abiciksimab i device da smanji kasne komplikacije angioplastike) studiji²⁶ abiciksimab nije poboljšao mikrovaskularnu perfuziju u odnosu na placebo. Ovaj neočekivani rezultat može biti zbog populacije relativno niskog rizika regrutovane za studiju i kratkog vremenskog intervala od započinjanja terapije do koronarne intervencije. Postoji mali broj studija koje preispituju trenutnu ulogu glikoprotein IIb/IIIa inhibitora kod pacijenata koji primaju odgovarajući thienopiridin loading dozu pre primarne PCI. Ukratko, podaci sugerišu da su glikoprotein IIb/IIIa inhibitori posebno korisni kada se daje uzvodno kod pacijenata koji nisu primili thienopiridinsku loading dozu.

U maloj randomizovanoj studiji intrakoronarna tromboliza odmah nakon primarne PCI poboljšava mikrovaskularni integritet i tkivnu perfuziju mereno 2 dana kasnije sa FFR, mikrovaskularnim otporom, i TIMI (Thrombolza kod infarkta miokarda) skorom²⁷. Ovi nalazi ukazuju na ulogu in situ mikrovaskularne tromboze u patogenezi no-reflow, iako je studija pokazala slabiju moć da utvrdi klinički značaj ovog pristupa.

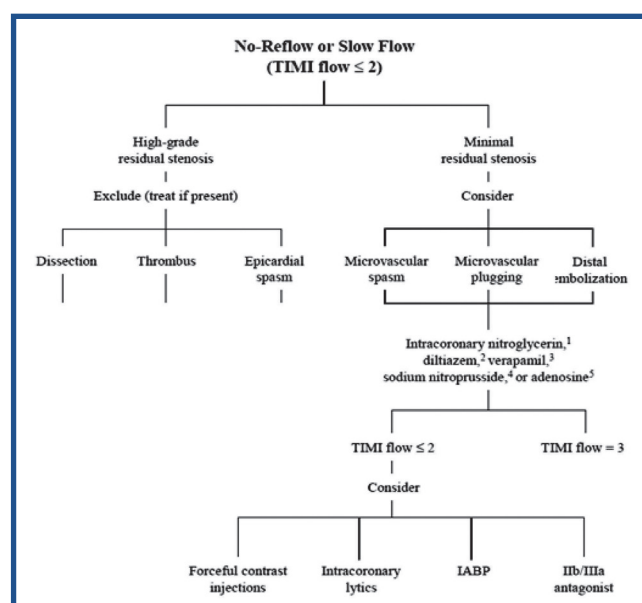
Aspiracija tromba i embolijska protekcija. Nekoliko mehaničkih pristupa za sprečavanje distalne embolizacije ispitivano je u okruženju primarne PCI. Inicijalna mala studija tromb aspiracije je dala oprečne rezultate^{28–30}. U studiji Kaltoft et al.³⁰ trombektomija nije po-

boljšala rezoluciju ST segmenta i bila je povezana sa povećanjem veličine infarkta. Nasuprot tome, u REMEDIA²⁸ i DEAR-MI³¹ studijama trombektomija poboljšava mikrovaskularnu perfuziju. U ključnoj TAPAS studiji³² trombektomija poboljšava tkivnu perfuziju i smanjuje srčanu smrt. U meta-analizi 11 randomiziranih studija koje ispituju ulogu različitih trombektomija uređaja u primarnoj PCI, trombektomijom je poboljšano preživljavanje kod pacijenata lečenih glikoprotein IIb/IIIa inhibitorima ($p = 0,049$) i prednost preživljavanje je ograničena na ručnu trombektomiju ($p = 0,011$)³³. Još jedan mehanički pristup za sprečavanje distalne embolizacije sastoji od razmeštanja uređaja za zaštitu od embolije pre stenta. Distalna protekcija ima nekoliko teorijskih nedostataka u odnosu na proksimalnu zaštitu, uključujući i potencijalne traume unutar krvnog suda tokom pozicioniranja divajsa preko lezije tokom procedure, nedostatak zaštite bočnih grana lociranih proksimalno od uređaja, kao i sposobnost potentnih vazokonstriktora da prođu kroz filter mikropore i do distalne mikrovaskulature. Distalna zaštita sa okluzivnim balonom i mogućnošću sistema (GuardVire, Medtronic, Santa Rosa, California) da efikasno preuzme embolijski materijal u EMERALD³⁴, nije poboljšala mikrovaskularni protok, smanjenje veličine infarkta, niti je poboljšala klinički ishod. U pripremi (proksimalna embolijska zaštita u akutnom infarktu i rezolucijom ST-segmenta) je studija³⁵ sa proksimalnom zaštitom (Prokis, St Jude Medical, Sveti Pavle, Minesota) koja pokazuje poboljšani mikrovaskularni protok što se odražava kao poboljšanje i neposredno kompletna ST – rezolucija segmenta; međutim, studija je nemoćna da otkrije kliničku korist. Nema studija koje su direktno upoređivale različite strategije za prevenciju distalne mikroembolizacije. Ukratko, sadašnji podaci podržavaju rutinsku upotrebu trombektomije tokom primarne PCI. Distalne protekcije su od nedokazane koristi, a uloga i značaj proksimalne zaštite, iako obećava, ostaje da se definiše. Nekoliko randomizovanih studije je proučavalo ulogu uređaja za embolijsku zaštitu u lečenju obolelih saphenous aorto-koronarnih bajpas graftova. Okluzivni zaštitni uređaji, ili distalni (Guard – žice, Medtronic) ili proksimalni (Prokis, St Jude Medical) imaju prednost u odnosu na teorijsku ulogu distalnih filter katetera da zarobe vazoaktivne, proinflatorne i trombotične faktore koji bi mogli da prolaze kroz filter pore i indukuju mikrovaskularnu opstrukciju. Međutim, kliničke studije do sada nisu pokazale superiornost određenog uređaja za zaštitu. U SAPHER studiji distalna zaštita sa balonom (GuardVire) smanjuje angiografski no-reflow od 9 % do 3 % i daje poboljšani klinički ishod. U FIRE studiji distalna zaštita sa filter kateterom na bazi bila je neinferiorna u odnosu na GuardVire sistem. U PROXIMAL studiji efikasnost proksimalne embolijske zaštite je bila neinferiorna u odnosu na distalnu zaštitu. U analizi 19.546 venskih graftova PCI procedure Američkog koledža za kardiologiju korišćenje uređaja za zaštitu od embolusa je nezavisno povezano sa nižom incidencom no-reflow (unakrsni odnos: 0.68, $P = 0,032$), mada su ovi uređaji korišćeni samo u 22 % slučajeva. Manje korišćenje ove tehnologije može biti zbog kompleksnosti i troškova korišćenja, što odražava potrebu za više user-friendly i jeftinijih uređaja.

Zaštita ćelija. Aktivacija intracelularnih puteva je studirana u okruženju primarne PCI. U 1. studiji intravenski nicorandil dat pre PCI poboljšava perfuziju miokarda i komorsku kontraktibilnost³⁸, kao i dugoročni klinički ishod³⁹. Međutim, veći broj studija nije pokazao smanjenje u veličini infarkta sa nicorandilom u odnosu na placebo⁴⁰. Post kondicioniranje miokarda nakon direktnog koronarnog stenta i upotrebom povremenih balon inflacija sa niskim pritiskom u infarktnoj arteriji smanjuje veličinu infarkta i poboljšava mikrovaskularnu perfuziju miokarda procenjeno blush scorom⁴¹ i dugoročnim funkcionalnim oporavkom⁴². Farmakološko postkondicioniranje intravenskom primenom ciklosporina u vreme primarne PCI pre reperfuzije poboljšava rezoluciju ST segmenta i smanjuje veličinu infarkta⁴³. Daljinsko postkondicioniranje povremenim insuflacijama manžetne manometra na ruci pre reperfuzije poboljšava rezoluciju ST segmenta nakon primarne PCI, efekat koji je pojačan davanjem morfina⁴⁴. Ove preliminarne studije ukazuju na blagotvornu ulogu i potrebu za klimatizacijom strategije u okruženju primarne PCI. Međutim, njihova efikasnost kod pacijenata koji se podvrgavaju trombektomiji i primaju glikoprotein IIb/IIIa inhibitor ostaje da se definiše.

Preporuke za prevenciju „no-reflow” fenomena

Nekoliko upozorenja treba uzeti u obzir prilikom formulisanih praktičnih terapijskih smernica (slika 3). Postoji mali broj velikih studija poređenja različitih terapijskih strategija i neke intervencije podržava samo jedna pozitivna studija. Trombektomija nije rađena u većini studija sa preventivnom strategijom. Većina studija glikoprotein IIb/IIIa inhibitora je izvedena pre sadašnje ere visokih loading doza thienopiridina. U okruženju akutnog infarkta sa ST – elevacijom i primarne PCI skraćenje simptom-balon vremenskog intervala je od ključnog značaja. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitori mogu biti dati intravenozno (American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/



Slika 3. Tretiranje pogoršanog koronarnog protoka nakon PCI

Ronen Jaffe et al. J Am Coll Cardiol Interv. 2010;3(7):695-704.

AHA] preporuka klasa IIa) i abciximab specifično se mogu ordinirati intrakoronarno. Uzvodna administracija glikoprotein IIb/IIIa inhibitora može se razmotriti pre dolaska u salu za kateterizaciju kada PCI kasni (ACC/AHA preporuke klasa IIb). Razumno je da se izvrši tromb aspiracija pre ubacivanja drugih divajsa u infarktenu arteriju (ACC/AHA preporuke klase IIa). Iako kontroverzani, mi verujemo da trenutni podaci ne podržavaju rutinsku primenu divajsa za embolijsku zaštitu koronarnih arterija. Proksimalna embolijska zaštita izgleda obećavajuće, iako njena klinička korist ostaje da se definiše.

U ambijentu elektivne PCI embolijski zaštitni divajsi treba da se koriste za degenerišuće venske graftove (ACC/AHA/preporuka klasa I). Glikoprotein IIb/IIIa inhibitore treba uzeti u obzir prilikom obavljanja PCI na nativnim koronarnim arterijama (ACC/AHA/preporuka klase I), posebno u prisustvu složene anatomije.

Nema konačnih preporuka za lečenje nastalog no-reflow zbog toga što predložene intervencije nisu ispitivane u randomiziranim studijama. Međutim, na osnovu izveštaja iz više nerandomiziranih studija i nedostatkom alternativnih terapijskih opcija dokazano je da primenu vazodilatatora treba razmotriti. Naša lična praksa je intrakoronarna administracija adenoza/verapamila u pokušaju da preokrenu MVO u ovoj situaciji. Iako oni mogu biti od koristi kod pojedinih pacijenata, mi trenutno ne preporučujemo rutinsku primenu drugih farmakoloških i mehaničkih intervencija kao što su lekovi koji aktiviraju puteve preživljavanja i strategije kondicioniranja, jer nije ispitivana njihova komparativna efikasnost i interakcija sa gore pomenutim intervencijama. Na primer, u ispitivanju procene korisnosti ciklosporina i postkondicioniranja PCI je izvedena direktnim stentiranjem bez upotrebe trombektomije.

Zaključak

Mikrovaskularna opstrukcija posle PCI je multifaktorijalna pojava sa različitim etiologijom u različitim kliničkim okolnostima i povezana je sa nepovoljnim ishodom. Sprečavanje MVO posle elektivne koronarne intervencije je korisno u cilju smanjenja povrede miokarda i poboljšanja kliničkog ishoda. Donedavno nije bilo jasno da li nepovoljan ishod povezan sa MVO nakon primarne PCI odslikava uzročni efekat ili da li je mikrocirkulatorna povreda epifenomen koji odslikava veća oštećenja miokarda. TAPAS studija je dokazala da sprečavanje MVO tokom primarne PCI može smanjiti oštećenja miokarda i poboljšati klinički ishod. Nekoliko preventivnih mera efikasno smanjuje stepen MVO i poboljšava klinički ishod u okolnostima primarne i elektivne PCI. Nažalost, postoje ograničeni podaci koji porede efikasnost različitih strategija. Nema podataka iz randomiziranih studija koji nude izbor terapije za rešavanje postojećeg no-reflow fenomena.

Cilj različitih farmakoloških i mehaničkih terapijskih strategija koje su usmerene na prevenciju i uklanjanje MVO i no-reflow je da smanji oštećenje miokarda. Specifične intervencije usmerene na reperfuzione povrede koje aktiviraju intracelularne kardioprotektivne signalne puteve su pokazale da se poboljšava tkivna perfuzija i smanjuje oštećenje miokarda posle PCI. Ovi pristupi daju veliku nadu za postizanje daljeg očuvanja miokarda.

Konačno, strategije dizajnirane da smanje MVO i da aktiviraju intracelularne kardioprotektivne mehanizme deluju na nivou tkiva. Smanjenje MVO je kardioprotektivno i kardioprotekcija je povezana sa poboljšanom perfuzijom tkiva. Buduća istraživanja treba da budu usmerena na usavršavanje ovih tehnika i da ih primene za uklanjanje no-reflow nakon što bude nastao.

Literatura

1. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–6.
2. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006;101:359–72.
3. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
4. Kloner RA. Clinical application of remote ischemic preconditioning. *Circulation* 2009;119:776–8.
5. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, et al. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2006;92:1278–84.
6. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 152:887e9–14.
7. Micari A, Belcik TA, Balcells EA, et al. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;96:1410–5.
8. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1775–80.
9. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2695–701.
10. Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP. Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1517–24.
11. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with STElevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008;118:49–57.
12. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–46.
13. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, et al. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1355–60.
14. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1552–9.
15. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915–20.

16. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193–203.
17. Haeck JD, Koch KT, Bilodeau L, et al. Randomized comparison of primary percutaneous coronary intervention with combined proximal embolic protection and thrombus aspiration versus primary percutaneous coronary intervention alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the PREPARE (Proximal Embolic Protection in Acute myocardial infarction and Resolution of ST-Elevation) study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2009;2:934–43.
18. Thibault H, Piot C, Staat P, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037–44.
19. Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–81.
20. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention. Enhancement by opioid action. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010;3:49–55.
21. Fischell TA. Pharmaceutical interventions for the management of no-reflow. *J Invasive Cardiol* 2008;20:374–9.
22. Pasceri V, Pristipino C, Pelliccia F, et al. Effects of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:1358–61.
23. Sharma S, Makkar R, Lardizabal J. Intracoronary administration of abciximab during percutaneous coronary interventions: should this be the routine and preferred approach? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11:136–41.
24. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003;108: 548–53.
25. Mauri L, Cox D, Hermiller J, et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1442–9.
26. Gibson CM, Morrow DA, Murphy SA, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECTIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2364–73.
27. Barcin C, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Comparison of combination therapy of adenosine and nitroprusside with adenosine alone in the treatment of angiographic no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:484–91.
28. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205–41.
29. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557–67.
30. Blankenship JC, Tasissa G, O'Shea JC, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:653–8.
31. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:3002–10.
32. Jaffe R, Dick A, Strauss B. Prevention and Treatment of Microvascular Obstruction-Related Myocardial Injury and Coronary No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010; 6: 695-703.

Abstract

The opening of the coronary arteries in primary PCI does not mean always the optimum flow and optimum outcome for patients - treatment of no-reflow phenomenon

Milan Živković, Zoran Perišić, Nenad Božinović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Tomislav Kostić, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović

Clinical Center Niš, Clinic for Cardiovascular diseases

Microvascular obstruction (MVO) commonly occurs following percutaneous coronary interventions (PCI), may lead to myocardial injury, and is an independent predictor of adverse outcome. Severe MVO may manifest angiographically as reduced flow in the patent upstream epicardial arteries, a situation that is termed "no-reflow." The no-reflow phenomenon was originally observed in experimental models of acute myocardial infarction (MI) and was described as a failure to restore normal myocardial blood flow despite removal of the coronary obstruction. Defined angiographically, no-reflow manifests as an acute reduction in coronary flow (TIMI grade 0-1) in the absence of dissection, thrombus, spasm, or high-grade residual stenosis at the original target lesion. Lesser degrees of flow impairment (TIMI grade 2) are generally referred to as "slow-flow." However, studies of acute MI patients have reported that scintigraphic evidence for no-reflow may occur in the absence of angiographic slow-flow, suggesting that microvascular injury may be angiographically inapparent in some patients. The mechanisms and mediators responsible for no-reflow remain speculative, but the end result appears to be severe microvascular dysfunction. Potential mechanisms of microvascular dysfunction include vasospasm, distal embolization of thrombus or other debris, oxygen free radical mediated endothelial injury, capillary plugging by erythrocytes and neutrophils, and intracellular/interstitial edema with intramural hemorrhage. Microvascular obstruction can be broadly categorized according to the duration of myocardial ischemia preceding PCI. In "interventional MVO" (e.g., elective PCI), obstruction typically involves myocardium that was not exposed to acute ischemia before PCI. Conversely "reperfusion MVO" (e.g., primary PCI for acute myocardial infarction) occurs within a myocardial territory that was ischemic before the coronary intervention. Interventional and reperfusion MVO have distinct pathophysiological mechanisms and may require individualized therapeutic approaches. Interventional MVO is triggered predominantly by downstream embolization of atherosclerotic material from the epicardial vessel wall into the distal microvasculature. Reperfusion MVO results from both distal embolization and ischemia-reperfusion injury within the subtended ischemic tissue. Randomized clinical trials have studied strategies for prevention of MVO and no-reflow; however, the efficacy of measures for reversing MVO once no-reflow has been demonstrated angiographically is unclear. New approaches for prevention and treatment of MVO will require a better understanding of intracellular cardioprotective pathways such as the blockade of the mitochondrial permeability transition pore.

Keywords: Microvascular obstruction, no reflow phenomenon, percutaneous coronary interventions

Terapija akutnog infarkta miokarda bez aterotromboze koronarne arterije

Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Milan Živković, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Vladimir Eraković, Ružica Janković Tomašević, Danijela Đorđević Radojković, Dušanka Kutlešić Kurtović, Miomir Randelović, Lazar Todorović.

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak

Nekroza miokarda je klinički entitet koji može da nastane i bez značajne stenozе koronarne arterije u uslovima disbalansa između snabdevanja miokarda kiseonikom i/ili zahteva: npr. endotelna disfunkcija, spazam koronarnih arterija, koronarna embolizacija, tahibradi aritmije, anemija, respiratorna insuficijencija, hipotenzija i hipertenzija i mnoga druga klinička stanja.

Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) se generalno smatra retkim događajem, koji ako se ne prepozna i ne leči na vreme, može biti fatalan. Predstavlja neuobičajen uzrok akutnog koronarnog sindroma koji nije udružen sa klasičnim faktorima rizika.

Miokardni most definisan je kao urođena anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većem stepenom funkcionalnog (dinamskog) suženja lumena.

Produženi spazam koronarne arterije može izazvati oštećenje endotela, smanjenu aktivnost endotel-nog azot monoksida, oslobađanje vazoaktivnih supstanci i agregacija trombocita sa lokalnim formiranjem tromba. Time se dokazuje da spazam koronarnih arterija igra važnu ulogu u patogenezi ne samo vazospastične angine, već i akutnog infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti.

Ključne reči akutni infarkt miokarda, spontana disekcija koronarnih arterija, miokardni most, spazam koronarnih arterija

Spontani infarkt miokarda je najčešće izazvan trombozom lumena jednog ili više koronarnih krvnih sudova koja nastaje na terenu destabilizacije aterosklerotskog plaka. Posledica infarkta miokarda je nekroza miokarda nastala usled smanjenja miokardnog protoka krvi.

Nekroza miokarda je klinički entitet koji može da nastane i bez značajne stenozе koronarne arterije u uslovima disbalansa između snabdevanja miokarda kiseonikom i/ili zahteva: npr. endotelna disfunkcija, spazam koronarnih arterija, koronarna embolizacija, tahibradi aritmije, anemija, respiratorna insuficijencija, hipotenzija i hipertenzija i mnoga druga klinička stanja.

Pacijenti mogu imati u osnovi koronarnu bolest, ali koja nije opstruktivna, kao i da bolest koronarnih arterija nije primarna u nastanku nekroze miokarda.

Danas postoji jasan stav da kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se prezentuje tipičnom kliničkom slikom, elevacijom ST segmenta na EKG-u i ehokardiografski poremećajima regionalne kinetike, što je moguće ranije a najkasnije unutar 12 sati od nastanka simptoma, postignemo rekanalizaciju koronarne arterije i reperfuziju miokarda.

Zato i nastaje iznenađenje u sali za kateterizaciju kada se u osnovi ne nađe okluzija koronarne arterije trombom na terenu aterosklerotske promene.

Interventni kardiolog treba da donese brzu odluku kako terapijski pristupiti (promeni koja je u osnovi akutnog infarkta miokarda):

1. spontanoj disekciji koronarne arterije;
2. spazmu koronarne arterije;
3. stenozii/okluziji koronarne arterije izazavnoj miokardnim mostom.

Spontana disekcija koronarnih arterija

Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) se generalno smatra retkim događajem koji, ako se ne prepozna i ne leči na vreme, može biti fatalan. Predstavlja neuobičajen uzrok akutnog koronarnog sindroma koji nije udružen sa klasičnim faktorima rizika.

U tri opservacione studije, od kojih je jedna prospektivna, u grupi pacijenata kod kojih je urađena koronarna angiografija SDKA je otkrivena između 0.07 do 1.1 %. Kod žena sa AKS mlađih od 50 godina, SDKA je otkrivena u 10 % slučajeva¹⁻³.

Uvođenjem angiografije u strategiju ranog lečenja akutnog koronarnog sindroma (AKS) postoji porast u

prepoznavanju spontane disekcije koronarnih arterija (SDKA) kao uzroka nastanka AKS.

Koronarna disekcija je rezultat razdvajanja slojeva arterijskog zida. Lažni lumen se može stvoriti između intime i medije koronarnog krvnog suda ili medije i adventicije^{4,5}.

Kompresija lumena krvnog suda nastaje zbog hemoragije i hematoma između spoljnog dela medije i eksterne lamine elastike. Pretpostavlja se da je osnovni mehanizam primarna disrupcija vasa vasorum sa krvarenjem u mediji⁶.

Oboleli od SDKA su na osnovu koronarografskih i patoloških nalaza, kao i pridruženih stanja i bolesti podeľeni u tri grupe⁷:

a) pacijenti sa koronarnom aterosklerozom (nije primarni oblik SDKA);

b) žene u peripartalnom periodu (poslednji trimestar trudnoće), tokom i do 3 meseca nakon porođaja;

c) idiopatska grupa.

Jedna od poslednjih studija koja je objavljena 2013. godine bavila se analizom udruženosti SDKA neaterosklerotskog uzroka sa postojanjem slabosti zida koronarnih arterija u okviru **fibromuskularne displazije (FMD)**. U periodu od aprila 2006. do marta 2012. godine identifikovano je 50 pacijenata sa neaterosklerotskom SDKA. Prosečna starost je bila 51 godina i većina su bile žene (98 %). Klinička prezentacija je uvek bio akutni infarkt miokarda (AIM), 30 % sa elevacijom ST segmenta i 70 % bez elevacije ST segmenta. Samo jedna žena je bila u postpartalnom periodu, dok su dve žene bile izložene intenzivnom izometrijskom naporu. U 26 % slučajeva je emocionalni stres prethodio AIM. Interesantan je nalaz da većina pacijenata sa SDKA ima FMD bar jednog vaskularnog regiona van koronarne teritorije (86 %): 25 od 43 (58.1 %) renalne arterije, 21 od 43 (48.8 %) iliačne i 20 od 43 (46.5 %) cerebrovaskularne (6 od 43, 14 % je imalo intracerebralno krvarenje) (8).

Kod žena u peripartalnom periodu (tokom trudnoće i rano nakon porođaja) sa bolom u grudima, treba misliti o disekciji koronarnih arterija. EKG znaci ishemije ili porast nivoa kardijalnih troponina treba da vode u odluku za **hitno izvođenje koronarne angiografije** kako bi tačno znali koronarnu anatomiju i odabrali optimalnu terapiju⁹.

Danas važeći kriterijumi za **angiografsku dijagnozu i klasifikaciju SDKA** su definisani u National Heart, Lung and Blood Institute klasifikacionom sistemu nastalom na osnovu Registra koronarne angioplastike¹⁰.

Angiografska klasifikacija koronarne disekcije: A-F

Tip A i B disekcije: kontrastni defekt u punjenju koronarne arterije, ali bez (ili sa minimalno) zadržavanja kontrasta nakon nestanka bojenja arterije.

Tip C disekcije: izgleda kao stagniranje kontrasta u ekstraluminalni prostor.

Tip D disekcije: spiralni defekt lumena

Tip E: perzistentni defekt lumena

Tip F: okluzija lumena

Terapijski pristup akutnom koronarnom sindromu izazvanom spontanom disekcijom koronarne arterije

Ne postoji vodič za terapiju SDKA, te se preporučuje individualni pristup svakom slučaju.

Terapijska strategija uključuje medikamentni pristup, perkutanu koronarnu intervenciju (PKI) ili hirurško aorto-koronarno premošćenje (AKB). Angiografska rezolucija se često beleži nakon medikamentnog lečenja, koje uključuje heparin, antitrombocitnu terapiju i anti-isemijske lekove kao što su beta-blokatori i antagonisti kalcijuma. U jednoj od poslednjih objavljenih serija SDKA, između ostalih podataka, prezentovani su lečenje i ishod kod velike grupe pacijenata sa SDKA koje su viđene na Mayo Klinici tokom poslednjih 30 godina^{11,12}.

Uključeno je osamdeset sedam uzastopnih pacijenata sa SDKA. U svim slučajevima je „disekciono polje“ viđeno angiografski, ali je pridružena ateroskleroza bila odsutna. Prosečna starost pacijenata je bila 43 godine i 82 % su bile žene. Predispozicioni uslovi su uključivali: ekstreman napor (44 % muškaraca) i postpartalni period (18 % žena). Polovina pacijenata je imala prezentaciju na EKG-u u vidu infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta i 14 % sa životno ugrožavajućim aritmijama. Dve trećine pacijenata je podvrgnuto revaskularizaciji tokom hospitalizacije, ali akutni rezultati koronarnih intervencija i dugotrajni rezultati koronarne hirurgije su relativno nezadovoljavajući. Desetogodišnji mortalitet je bio 7.7 % i stopa glavnih neželjenih događaja 47 %. Interesantno je da je mortalitet bio niži, ali učestalost događaja slična kao u velikim, kontrolisanim studijama sa aterosklerotskom koronarnom bolešću i akutnim koronarnim sindromom. Tokom 4 godine praćenja SDKA se ponovo javila kod 15 pacijenata (sve su bile žene).

Zbog nedostataka velikih serija pacijenata sa SDKA, ovo saopštenje predstavlja prekretnicu u našem razumevanju ovog entiteta i pruža novi uvid u donošenje kliničkih odluka. Ove serije pacijenata predstavljaju daleko najveće studije ikada izvedene na ovoj retkoj bolesti. Iako je ova studija po dizajnu retrospektivna, metodološki zahtevi su bili stroži u odnosu na prethodne studije. Pacijenti sa pridruženom aterosklerozom su bili isključeni. Većina ranijih registara je „neprihvatljivo“ obuhvatala zajedno i pacijente sa „izolovanom“ SDKA udruženom sa aterosklerotičnim lezijama. Pacijenti sa pridruženom aterosklerotskim lezijama su stariji, češće muškarci, i imaju veću prevalencu faktora rizika, ali izgleda da je njihova prognoza slična onoj koja je viđena kod izolovane SDKA. Verovatno je da kod većine tih pacijenata postoji disrupcija aterosklerotskog plaka u osnovi patološkog supstrata i samim tim različiti uslovi nastanka AKS.

Šezdeset tri pacijenta (72 %) su primali inicijalnu terapiju u referentnoj instituciji. U odnosu na to, od interesa je znati da li inicijalno lečenje takođe uključuje revaskularizacione procedure i takođe vremenski interval od inicijalne prezentacije do evaluacije na Mayo klinici. Ostaje moguće da je preferirano upućivanje kompleksnih pacijenata i onih koji su imali komplikacije, što bi ukazivalo na selekciju pacijenata u grupu povećanog rizika. To može da objasni relativno nepovoljan akutni i

dugoročni klinički ishod prezentovane serije poređeno sa nekim ranijim studijama.

U ovoj studiji medikamentna terapija je opisana detaljno, ali njen potencijalni uticaj na klinički ishod ostaje nerazjašnjen. Pre postavljanja dijagnoze, većina pacijenata sa SDKA su lečeni kao konvencionalni akutni koronarni sindrom sa agresivnom antikoagulantnom i antitrombotičnom terapijom i neki od njih (15 % u ovoj studiji) su primili fibrinolitičku terapiju (klasično kontraindикованu u scenariju).

Većini pacijenata se sugeriše nastavak antitrombotične terapije u cilju izbegavanja stvaranja progresivnog tromba i okluzije krvnog suda, mada ovi lekovi mogu delovati kao mač sa dve oštrice koji sprečava ozdravljenje krvnog suda i ubrzava ekstenziju bolesti. Alternativno, na teoretskoj osnovi, korišćenje BB se smatra potencijalno korisnim u akutnoj fazi, ali i kao prevencija ponovljenih događaja. Prava klinička vrednost ove terapije ostaje nerazjašnjena.

Fibrinoliza u AIM u čijoj osnovi stoji SDKA

Objavljeni su pojedinačni slučajevi primene fibrinolitičke terapije kod pacijenata sa AIM i SDKA, u uslovima gde nije bilo moguće pristupiti strategiji primarne PKI. Zaključak se ne može izvesti jer se radi o sporadičnim primerima, ali je sigurno da se fibrinoliza ne preporučuje jer može dovesti do propagacije koronarnog intramuralnog hematoma.

U našoj praksi, kod pacijentkinje koja je imala samo faktore rizika za aterosklerozu urađena je angiografija sa idejom primarne PKI jer je postojala klinička prezentacija STEMI inferiorne lokalizacije. Međutim, operater nije prepoznao disekciju u osnovi AKS (tip A, naglo, oštro suženje lumena distalnog segmenta cirkumfleksne arterije do 40 %) i pacijentkinja je ostavljena da nastavi sa medikamentnom antitrombotskom i antiishemijskom terapijom. Međutim, zbog ponovljenih bolova i elevacije ST segmenta na EKG-u primila je fibrinolitičku terapiju tokom dežurstva. Ponovljena angiografija za 24 časa je pokazala disekciju **tipa D** u distalnom segmentu Acx gde je prethodno zabeležena stenoza. Plasirana su dva stenta od nerđajućeg čelika dužine 40 mm. Angiografski rezultat je bio dobar. Zbog perzistiranja elevacije ST segmenta nad inferiornim odvodima na EKG-u urađena je za 48 sati kontrolna angiografija koja je pokazala propagaciju disekcije distalno. Zbog malog lumena arterije indikovano je nastavak medikamentne terapije. Tokom narednih mesec dana pacijentkinja nije imala bolove u grudima. Kontrolni EKG je pokazao značajnu rezoluciju ST segmenta.

Pacijentkinja (NN) je u bolnici opšteg tipa zbog AIM primila **fibrinolitič** i zbog perzistirajućih promena na EKG-u (bez bolova) poslata na spašavajuću PKI. Angiografija je otkrila disekciju glavnog stabla sa okluzijom lumena (**tip F**) leve koronarne arterije. Zbog nepostojanja kardiohirurškog back-upa, odlukom operatera, pacijentkinja je poslata na hitnu hiruršku intervenciju. Pacijentkinja je na hirurgiji praćena mesec dana, kontrolna koronarografija je pokazala rezoluciju promena u smislu nestanka lažnog lumena, te je otpuštena iz bolnice sa preporukom medikamentne terapije.

Ovi primeri pokazuju da u svakodnevnoj praksi, ukoliko postoje indikacije za primenu fibrinolitičke terapije u AIM, ne treba oklevati, jer otvaranje koronarne arterije predstavlja primarni zadatak. Bilo bi dobro da se prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa nakon 3 sata, a najkasnije do 12 sati od uspešne fibrinolize, uradi koronarografija koja će pokazati šta je u osnovi AIM, što će odrediti dalji način lečenja (9).

Primarna perkutana intervencija SDKA u AIM

Ukoliko je u AIM okludirana infarktna arterija, treba pristupiti otvaranju krvnog suda. Ukoliko nakon prolaska koronarne žice i/ili balon dilatacije bude jasno vidljiva disekcija koronarne arterije kao uzrok AIM, treba razmisliti o daljim postupcima.

Sam ulazak koronarne žice u pravi lumen arterije je vid tehničkog uspeha procedure, jer je mogućnost plasiranja žice u lažni lumen velika (sa propagacijom disekcija distalno). Interesantno je da definicija uspešnosti intervencije zahteva bilo koje popravljavanje protoka krvi (za okludiranu arteriju) ili „održavanje“ TIMI 2/3 protoka.

Razlog formiranja ovakvih kriterijuma je što implantacija stenta nosi rizik od aksialne propagacije hematoma i disekcije, kao i gubitka bočnih grana koronarne arterije.

Kako bi postigli određenu korist za miokard, a izbegli veliki rizik širenja disekcije, plasiranje stenta u AIM se preporučuje ako se ne uspostavlja distalni protok nakon prolaska žice i/ili balon dilatacije infarktne lezije¹³. Ukoliko je operater odlučio da plasira stent, indikovano je razmišljati o dugačkim stentovima koji značajno pokrivaju krajeve disekcije, kao i da pritisak razduvanja balona stenta ne bude visok niti naglo postignut.

Ukoliko je zahvaćen disekcijom veći broj krvnih sudova ili glavno stablo LKA, terapijska opcija može biti aortokoronarno premošćenje (AKP)¹³.

Zašto je važno prepoznati potencijalno kritično izvođenje PKI u lečenju akutne SDKA:

1. Ukoliko je medikamentnom terapijom uspostavljen određeni protok kroz infarktenu arteriju i ne postoji ishemija, treba nastaviti praćenje bolesnika.
2. Potrebno preduzeti minimum intervencije za uspostavljanje koronarnog protoka. Najčešća komplikacija intervencije kod SDKA je u odnosu na plasiranje stenta (što rezultuje propagacijom hematoma); rizik plasiranja stenta je veliki u odnosu na očekivanja kliničkog ishoda i rezolucije disekcije konzervativnim lečenjem kod pogodnih pacijenata.
3. Zbog ovih dilema moguće je izvesti IVUS i OCT koji bi odredili disrupciju krvnog suda (koja se ne vidi precizno na angiografiji) i obezbediti real-time vođenje interventne strategije.

U takođe većoj seriji pacijenata, kao i većini ranijih, veoma dobra prognoza je saopštena kod pacijenata konzervativno lečenih. Ta opcija ostaje kao mogućnost, ali jedino visoko selektovani pacijenti su primali samo medikamentnu terapiju i to može objasniti njihov povoljan ishod. Ova studija je prospektivno pratila 45 zastopnih pacijenata sa SDKA koji su inicijalno lečeni „konzervativ-

nom terapijskom strategijom“ pri čemu je revaskularizacija (35 % tokom prijema) bila ograničena za pacijente sa rekurentnom ishemijom. Tokom praćenja, samo jedan pacijent je umro od kongestivne srčane insuficijencije i dva su zahtevala revaskularizaciju, ali nijedan pacijent nije doživeo rekurentnu SDKA, AIM ili umro iznenada. Nakon otpusta, tokom tri godine praćenja, preživeli nisu imali nijedan događaj u 92 % slučajeva. Interesantno je da je sponatni nestanak slike SDKA pokazan tokom praćenja kod polovine ovih pacijenata¹, što se slaže sa podacima ranijih saopštenja.

Evolucija konzervativno lečenih SDKA liči na većinu jatrogenih rezidualnih disekcija nakon koronarnih intervencija. Mada prirodni tok SDKA ostaje nedefinisana, verovatnoća spontanog ozdravljenja pruža još jedan snažan argument u favorizovanju konzervativne strategije kod ovih pacijenata. Nedostaju studije koje su se specijalno bavile rezultatima koronarne hirurgije kod pacijenata sa SDKA, ali većina saopštenja naglašava potencijalne hazarde na mestima anastomoze. Tekuće studije pružaju robu-sne dokaze demonstrirajući da su rezultati revaskularizacije u ovim izazovnim situacijama siromašniji nego što se ranije mislilo i ukazuju da ova strategija treba da bude rezervisana za visoko rizične pacijente.

Predložene su indikacije za ACB kod pacijenata sa SDKA:

1. disekcija glavnog stabla LKA
2. višesudovna koronarna bolest
3. neuspeh interventnih procedura

Revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu može biti korisna opcija za lečenje SDKA, jer se izbegava manipulacija sa ascendentnom aortom koja može biti odgovorna za aortnu disekciju.

Pacijenti koji su podvrgnuti ACB-u kao inicijalnoj strategiji imali su dobru kratkoročnu prognozu uprkos uključenosti LM u 50 % slučajeva.

Ova studija je pokazala visoku stopu okluzije graftova tokom dugoročnog posmatranja i nemogućnost zaštite od ponovne disekcije.

Dugoročna prognoza preživljavanja nakon SDKA je ohrabrujuća, ali postoji visoka stopa glavnih neželjenih događaja. Zbog nepredviđenog vremena nastanka rekurentnih disekcija (u periodu od 3 dana do 12 godina u prikazanoj seriji) potrebno je dugoročno praćenje.

ZAKLJUČAK:

- Treba misliti o SDKA kao uzroku akutnih koronarnih sindroma, posebno kod mladih žena.
- Skrining na postojanje FMD vaskulature bi bio preporučljiv.
- Medikamentna terapija i praćenje (ukoliko postoji distalni protok) su preporučeni inicijalni pristup.
- Uprkos napretku dijagnozi i terapiji, ne treba ohrabrivati žene koje su doživele disekciju koronarnih arterija da ponovo rađaju.

Mišićni most kao uzrok akutnog infarkta miokarda

Miokardni most (MM, myocardial bridge) definisan je kao urođena (kongenitalna) anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većem stepenom funkcionalnog (dinamičkog) suženja lumena¹⁴⁻¹⁶.

Terapija miokardne ishemije izazvane mišićnim mostom

Nema velike prospektivne randomizovane studije koja bi utvrdila optimalnu terapiju u lečenju MM na LAD s obzirom da se radi o retkoj anomaliji koronarnih arterija. Terapija može biti neinvazivna (medikamentna) i invazivna (perkutana i hirurška).

Medikamentna terapija

Medikamentna terapija ima primarnu ulogu u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM.

Beta-blokatori su lek prvog izbora u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM na LAD. Ovi lekovi imaju negativno hronotropno i inotropno dejstvo, produžavaju dijasolu, smanjuju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i normalizuju koronarni protok unutar MM^{17,18}.

Kalcijumski antagonisti su lek izbora ukoliko postoje kontraindikacije za beta-blokatore (HOBP, bradikardija, AV blok, srčana insuficijencija, pojačana hipoglikemija u pacijenata sa juvenilnim dijabetesom melitusom), ili ukoliko postoji koronarni vazospazam¹⁹.

Nitrati su kontraindikovani kod simptomatskih bolesnika sa MM na LAD zbog toga što povećavaju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i mogu da provociraju ishemiju miokarda^{20,21}.

Perkutana koronarna intervencija

Ugradnjom stenta smanjuje se stepen sistolne kompresije u nivou MM, smanjuje se % dinamske stenoze i aree stenoze (% AS) i poboljšava se hemodinamika koronarnog protoka^{22,23}. Međutim, PKI nije dala očekivane rezultate jer je primećena veća učestalost komplikacija kao što su perforacija LAD, fraktura stenta sa posledičnom trombozom i in-stent restenoza²⁴⁻²⁸. Perforacija LAD je najverovatnije posledica veoma istanjene intime arterijskog krvnog suda pod MM, dok je fraktura stenta posledica mehaničke kompresije intramiokardnog segmenta LAD od strane vlakana MM. Najčešća komplikacija je in-stent restenoza sa incidencom oko 46 % nakon 7 nedelja. Iako se smatra da je intima u nivou MM uglavnom zaštićena od ateroskleroze, pretpostavlja se da je glavni uzrok restenoze mehanička povreda istanjene intime i medije tokom ugradnje stenta koja dovodi do intimalne hiperplazije. Smanjenje učestalosti in-stent restenoze postignuto je primenom stentova sa oslobađanjem leka, ali nije redukovana pojava perforacije LAD i frakture stenta.

Hirurška terapija

Hirurška terapija se izvodi ukoliko, i pored primenjene medikamentne terapije, perzistiraju simptomi i znaci ishemije miokarda, ili ukoliko PCI nije moguća. Podrazumeva odstranjivanje premošćujućih miokardnih vlakana (miotomija) ili aorto-koronarnu bypass operaciju (AOKBP)²⁹.

Miotomija je hirurška metoda izbora kod pedijatrijskih bolesnika koji imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju i simptome i/ili znake ishemije miokarda. Ipak, tokom miotomije može doći do perforacije prednjeg zida desne komore ili formiranja aneurizme leve komore nakon operacije. Zato veoma važnu ulogu u planiranju hirurškog zahvata kod bolesnika sa MM na LAD ima detaljno morfološko ispitivanje MM kompjuterizovanom tomografijom koronarnih arterija.

AOKBP je hirurška metoda izbora kod simptomatskih bolesnika koji imaju MM i aterosklerozu segmenta LAD proksimalno od MM.

Spazam koronarne arterije kao uzrok akutnog infarkta miokarda

Produženi spazam koronarne arterije može izazvati oštećenje endotela, smanjenu aktivnost endotelno NO, oslobađanje vazoaktivnih supstanci i agregacija trombocita sa lokalnim formiranjem tromba. Time se dokazuje da spazam koronarnih arterija igra važnu ulogu u patogenezi ne samo vazospastične angine, već i AIM i iznenadne srčane smrti (ISS).³⁰⁻³²

Bolesnici sa bolom u grudima i ST-segment elevacijom, prema preporukama, trebalo bi da dobiju dvojni antitrombocitnu terapiju, aspirin i blokator ADP receptora (klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor) i parenteralni antikoagulans (nefrakcionirani ili niskomolekularni heparin). Kod najvećeg broja bolesnika sa AIM urgentnom koronarografijom se registruje određeni stepen koronarnog spazma. Intrakoronarnom primenom nitrata izbegava se mogućnost plasiranja stenta manjeg dijametra u odnosu na realni kalibar krvnog suda tokom primarne perkutane intervencije, ali se i neposredno otkriva spazam kao uzrok akutnog koronarnog sindroma. Time se izbegava nepotrebna primena trombolitika ili plasiranje stenta³³.

Dvojni antitrombocitna terapija je indikovana kod svih bolesnika nakon AMI sa ST-elevacijom do 12 meseci nakon događaja, bez obzira na terapijski pristup (bolesnici tretirani primarnom perkutanom koronarnom intervencijom – PPCI, bolesnici tretirani trombolitičkom terapijom, bolesnici bez reperfuzione terapije). Korist od terapije statinima je nedvosmisleno dokazana ne samo u sekundarnoj prevenciji, već i u akutnoj fazi ranom i intenzivnom primenom statina³⁴.

Korist od dugotrajne terapije beta-blokatorima nakon AIM je potvrđena, iako je najveći broj studija iz perioda pre moderne reperfuzione i farmakoterapije. Rutinskom primenom nitrata u AIM nije pokazana značajna korist. U akutnoj i stabilnoj fazi nitrati su značajni u kontroli anginoznih simptoma.

Meta-analiza studija koje su ispitivale kalcijum-antagoniste u ranoj fazi infarkta pokazala je čak štetan efekat. Ova grupa lekova je preporučljiva u slučaju hipertenzije i anginoznih tegoba.

Rutinska primena magnezijuma, infuzije glukoze sa insulinom i kalijumom, kao ni lidokaina nije korisna u grupi bolesnika sa akutnim infarktom.

Kod bolesnika kod kojih je koronarni spazam u osnovi nastanka akutnog infarkta miokarda, terapijski pristup predstavlja kombinaciju preporučenog lečenja i lekova koji nisu prva terapijska linija kod bolesnika sa akutnom trombozom i okluzijom koronarne arterije.

Pristup ovim bolesnicima trebalo bi započeti savetom za obavezan prestanak pušenja. Iako aspirin inhibiše prirodne vazodilatatore prostaglandine, u akutnom infarktu obavezna je dvojni antitrombocitna, antikoagulantna terapija i statini, uz kalcijumske antagoniste i dugodelujuće nitrate. Kalcijumski antagonisti su osnova terapije i zajedno sa nitratima izazivaju koronarnu dilataciju. Svi lekovi iz grupe kalcijum-antagonista ispoljavaju visoku efikasnost, mada je u određenim situacijama neophodna kombinacija dva ili više leka iz ove grupe. Efekat β -blokatora je diskutabilan i kreće se od pozitivnog kod bolesnika sa fiksnim lezijama na koronarnim arterijama, do negativnog mehanizmom blokade β_2 -receptora i njima posredovane dilatacije, uz prevagu α -posredovane vazokonstrikcije. Prednost imaju selektivni beta1-blokatori sa vazodilatatornim efektom. Terapija je često doživotna i zabeležni su slučajevi „fenomena obustavljanja“ kod prekida terapije. Od ostalih terapijskih mogućnosti trebalo bi izdvojiti selektivni α -adrenergički blokator prazosin koji ispoljava direktno dejstvo na vaskularni tonus. Zatim je tu i nikorandil, aktivator K⁺ - kanala, kao i BNP koji je u manjim studijama pokazao visoku efikasnost³⁵.

Teragawa i saradnici ukazuju na preventivnu ulogu dugotrajne terapije magnezijumom, pošto je kod ovih bolesnika zabeležen deficit magnezijuma. Statini imaju važnu ulogu u redukciji koronarnog vazokonstriktornog odgovora na acetilholin, posebno u kombinaciji sa Ca-antagonistima; u osnovi ovog mehanizma je inhibicija puta udruženog sa RhoA- kinazom.

Uprkos medikamentnoj terapiji, 1/5 bolesnika nastavlja da ima vazospazme. Perkutana i hirurška revaskularizacija su indikovane kod bolesnika kod kojih se pored spazma registruju i značajne stenoze koronarnih arterija, ali i kod njih zbog mogućnosti ponavljanja spazma na drugim delovima arterija, terapija Ca²⁺- antagonistima mora biti nastavljena još minimum 6 meseci od revaskularizacije. Pojedinačni izveštaji ukazuju na to da perkutana revaskularizacija može biti korisna kod bolesnika sa značajnim i rezistentnim spazom.

Važno je imati na umu da je koronarni spazam veoma čest tokom same perkutane koronarne intervencije (PCI). Javlja se u oko 1 % do 5 % intervencija i najčešće je posledica plasiranja koronarne žice. Vazokonstrikcija može biti posledica grupisanja trombocita i oslobađanja vazokonstriktornih medijatora u segmentu koji se tretira angioplastikom ili na mestu endotelne disfunkcije. Hipersenzitivna reakcija takođe može objasniti „periproceduralnu“ pojavu spazma. Nekomplentna ili odsutna re-endotelizacija stenta obloženog lekom može biti dodatno objašnjenje perzistentne endotelne disfunkcije kasno nakon plasiranja stenta.

Rezultati hirurške revaskularizacije su varijabilni, pri čemu se korist od procedure beleži kod manje od 50 %

bolesnika. Efikasnost hirurške terapije je veća ukoliko bolesnici imaju značajne opstruktivne aterosklerotske lezije. Kod bolesnika bez značajnih stenoza, povećava se rizik ranog zatvaranja grafta. Hirurška revaskularizacija takođe može biti od koristi kod bolesnika sa po život opasnom ishemijom, refraktarnom na maksimalnu medikamentnu terapiju. Kod ovih bolesnika kompletna pleksektomija može obezbediti dodatnu korist. Bolesnici koji ispoljavaju ishemijom uzrokovane ozbiljne poremećaje ritma, kao što su VT i VF, trebalo bi da budu kandidati za ugradnju implantabilnog kardioverter-defibrilatora.

Prognoza

Prognoza KAS zavisi od koegzistirajuće aterosklerotske koronarne bolesti (CAD). Preživljavanje može biti 99 % tokom 1 godine i 94 % tokom 5 godina ukoliko nema značajne aterosklerotične KB. Bolesnici koji imaju udruženu aterosklerotsku bolest arterija ili oni koji ispoljavaju teške poremećaje ritma za vreme napada imaju daleko lošiju prognozu. Preživljavanje se smanjuje na 87 % za 1 godinu i 77 % za 5 godina kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću. Važno je naglasiti da najveći broj bolesnika sa KAS ipak ne doživi infarkt sa ST-segment elevacijom.

Literatura

- Zupan I, Noc M, Trinkaus D, Popovic M. Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:226–230
- Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen I. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74: 710–717.
- Hering D, Piper C, Hohmann C. Prospective study of the incidence, pathogenesis and therapy of spontaneous, by coronary angiography diagnosed coronary artery dissection. *Z Kardiolog* 1998; 87:961–970.
- Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:250–254.
- Adlam D, Cuculi F, Lim C, Banning A. Management of spontaneous coronary artery dissection in the primary percutaneous coronary intervention era. *J Invasive Cardiol*. 2010;22:549–553.
- Fontanelli A, Olivari Z, La Vecchia L, et al. Spontaneous dissections of coronary arteries and acute coronary syndromes: Rationale and design of the discovery, a multicenter prospective registry with a case-control group. *J Cardiovasc Med*. 2009;10:94–99.
- Lovitt WV and Corzine WJ. Dissecting intramural hemorrhage of anterior descending branch of left coronary artery. *AMA Arch Pathol* 1952;54:458–462.
- De Maio SJ, Kinsella SH, Silvermann ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 1989;64:471–474.
- Saw J, Ricci D, Starovoytov A. Spontaneous coronary artery dissection. Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013.
- NHLBI PTCA Registry Coronary artery angiographic changes after PTCA: manual of operations. 1985;6: 9.
- Mishra PK. Variations in presentation and various options in management of variant angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):748–59.
- Fernando Alfonso. Spontaneous Coronary Artery Dissection: New Insights from the Tip of the Iceberg? *Circulation* 2012 ;126(6):667–670.
- Maeder M, Ammann P, Drack G, Rickli H. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: impact of medical treatment. Case report and systematic review. *Z Kardiolog* 2005;94(12):829–35.
- Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJM, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126: 579–588.
- Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J* 2005; 26: 1159–1168.
- Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on Myocardial Bridging. *Circulation* 2002;106:2616–2622
- Kalaria VG, Koradia N, Breall JA. Myocardial Bridge: a Clinical Review. *Cath Cardiovasc Interv*. 2002; 57: 552–556.
- Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J* 2011;75:1559–1566.
- Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary b-receptor stimulation. *Circ Res*. 1993;73:252–263
- Joyal D, Charbonneau F. Vasospasm and myocardial bridge. *Can J Cardiol* 2003; 19:1440–1442.
- Hongo Y, Tada H, Ito K, et al. Augmentation of vessel squeezing at coronary-myocardial bridge by nitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1999;138:345–350.
- Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Long term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 2000;84:403–408.
- Berry JF, von Mering GO, Schmalfuss C, Hill JA, Kerensky RA. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery: A case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56:58–63.
- Tandar A, Whisenant BK, Michaels AD. Stent fracture following stenting of a myocardial bridge: Report of two cases. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:191–196.
- Prendergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalization of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent. *Heart* 2000;83:705–707.
- Kursaklioglu H, Barcin C, Iyisoy A, et al. Angiographic restenosis after myocardial bridge stenting: A comparative study with direct stenting of de-novo atherosclerotic lesions. *Jpn Heart J* 2004;45:581–589.
- Tomasevic M, Dikic M, Ostojic M. Stenting a myocardial bridge: a wrong decision in STEMI? *Acta Cardiol*. 2011 Feb;66(1):89–91.
- Baryalei MM, Tirilomis T, Buhre W, Kazmaier S, Schoendube FA, Aleksic I. Off-pump supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging. *Heart Surg Forum* 2005;8:E49–E54.
- Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996;94:266–272.
- Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: Long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:57–61.
- Jasti DB, Devasia T. Catastrophic coronary vasospasm. *Calicut Medical Journal* 2011;9(3):e9.
- Johnston PW, Webb SW. Coronary artery spasm. *Heart* 1999;81:448–449.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
- Kaski JC. Management of vasospastic angina - role of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 2 (Suppl):221–227.
- Marysia T, Sharonne H, Sridevi P, Robert S, Amir L, Ryan L, Bernard G, Sherezade K, Patricia B, Charanjit R, Rajiv G. Clinical Features, Management and Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circulation* 2012; 112 –119.

Abstract

Therapy of acute myocardial infarction without coronary artery atherothrombosis

Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Milan Živković, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Vladimir Eraković, Ružica Janković Tomašević, Danijela Đorđević Radojković, Dušanka Kutlešić Kurtović, Miomir Ranđelović, Lazar Todorović.

Clinic of cardiovascular diseases, Clinical Center Niš

Myocardial necrosis is a clinical entity that can occur without significant coronary artery stenosis in the conditions of imbalance between myocardial oxygen supply and / or requires : eg . endothelial dysfunction, coronary artery spasm, coronary artery embolization, tachy - arrhythmias, anemia, respiratory insufficiency, hypotension, and hypertension, and many other clinical conditions .

Spontaneous coronary artery dissection (SKAD) is generally considered a rare event, which can be fatal if not been detected and treated in time. It represents an uncommon cause of acute coronary syndrome , which is not associated with a classical risk factors.

Myocardial bridge is defined as a epicardial coronary arteries congenital anomaly. whose main characteristic is systolic compression of its intramural segment with a greater or lesser degree of functional (dynamic) lumen narrowing. Prolonged spasm of the coronary arteries can cause endothelium damage, reduce activity of endothelial nitric oxide, vasoactive substances release and platelet aggregation with local thrombus formation. This proves that the coronary artery spasm plays an important role in the pathogenesis of not only vasospastic angina, but also of acute myocardial infarction and sudden cardiac death.

Key words: acute myocardial infarction, spontaneous dissection of coronary arteries, myocardial bridge, coronary vasospasm

Prevenција tromboze stenta

Miodrag R. Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Milan Živković, Danijela Đorđević Radojković, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Lazar Todorović, Dragana Stanojević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak

Tromboza stenta (TS) je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija perkutane koronarne intervencije (PCI). Učestalost TS varira u literaturi zavisno od tipa stenta, vremena kad je studija rađena, zastupljenosti pacijenata sa stabilnom anginom pectoris (SAP) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u studiji itd. TS najčešće nastaje u prvom mesecu posle implantacije stenta i tada se zove rana TS. Faktori rizika za nastanak TS mogu da budu faktori koji se odnose na pacijenta, faktori povezani sa karakteristikama lezije, proceduralni faktori i faktori stenta. Sadašnje preporuke savetuju uzimanje dvojne antitrombotične terapije (DATT) 12 meseci u većine pacijenata sa „bare-metal stent“ (BMS) i „drug-eluting stent“ (DES). Prevenција TS obuhvata optimizaciju ugradnje stenta, selekciju pacijenata, primenu adekvatne DATT, odlaganje hirurške intervencije, buduće ciljeve u prevenciji TS i nova farmakoterapijska sredstva.

Ključne reči tromboza stenta, prevencija, perkutana koronarna intervencija

Uvod

Tromboza stenta (TS) posle perkutane koronarne intervencije (PCI) je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija. Učestalost TS u literaturi varira od jedne do druge studije i iznosi od 1 % do preko 5 %.¹⁻⁴ Ova varijacija u incidenci je nastala iz više razloga koji uključuju samu definiciju TS, tip stenta, vreme kad je studija rađena, vrstu i dužinu primene anti-trombotične terapije (ATT), zastupljenost pacijenata sa stabilnom anginom pectoris (SAP) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u studiji itd.

Ipak, sa poboljšanjem dizajna stentova, tehnike ugradnje i poboljšanjem dodatne terapije došlo je do smanjenja incidence TS. Pri primeni prvih „Palmaz-Schatz“ i „Wallstent“ stentova uz ATT koja se sastojala od aspirina, dipiridamola i dekstrana niske molekulske težine TS se javljala u 16–20 % pacijenata. Ovo je dovelo do uvođenja

warfarina u terapiju u trajanju 4–8 nedelja, što je smanjilo incidencu TS do 3 % posle elektivne implantacije „Palmaz-Schatz“ stenta. Visok pritisak implantacije stenta uz uvođenje dvojne ATT (DATT) sa aspirinom i tienopiridinom doveli su do daljeg smanjenja incidence TS.⁵

Dugo godina je restenoza predstavljala „Ahilovu petu“ ugradnje stenta u koronarne arterije. Uvođenje u terapiju stentova obloženih lekom (DES, engl. „drug eluting stent“) dramatično je smanjilo ovaj problem. Nedavne studije su pokazale da je redukcija restenoze dobijena po cenu više incidence TS, naročito kasne TS.

U ranijim radovima korišćene su različite definicije TS sve dok nije predložena definicija TS od strane Academic Research Consortium (ARC) koja TS klasifikuje kao sigurnu, verovatnu i moguću⁶ (Tabela 1).

TS najčešće nastaje u prvom mesecu posle implantacije stenta i u ovom intervalu ona se naziva subakutna TS, prema definiciji ARC (Tabela 2). Akutna i subakutna

Tabela 1. Sigurna, verovatna i moguća tromboza stenta (TS)

Sigurna TS	Angiografska potvrda TS	Nalaz tromba u stentu ili 5 mm proksimalno/distalno od stenta i prisutvo bar 1 od sledećih kriterijuma unutar 48 h: – shemijski simptomi u miru; – nove EKG promene koje ukazuju na miokardnu ishemiju; – tipičan porast i pad srčanih biomarkera.
	Patološka potvrda TS	
Verovatna TS	Nerazjašnjena smrt unutar 30 dana od ugradnje stenta	
	MI u regiji stentirane arterije	
Moguća TS	Nerazjašnjena smrt > 30 dana od ugradnje stenta	

TS=tromboza stenta, MI=miokardni infarkt

Autor za korespondenciju: Miodrag R. Damjanović, Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, Bul. dr Z. Đinđića 48, 18000 Niš, miodragd@ptt.rs

Tabela 2. Tromboza stenta: Vreme nastanka

Rana TS	
Akutna TS	0 – 24 h posle implantacije stenta
Subakutna TS	> 24 h do 30 dana posle implantacije stenta
Kasna TS	> 30 dana do 1 godine posle implantacije stenta
Vrlo kasna TS	> 1 godine posle implantacije stenta

TS zajedno čine kategoriju rana TS. TS, naročito kod bolesnika koji su tretirani sa DES, koja se dešava mesecima (kasna TS) ili čak godinama posle ugradnje stenta (vrlo kasna TS), obično nastaje kad se prekine DATT.⁵⁻⁶

U pacijenata sa „običnim“, metalnim stentovima (BMS, engl. „bare metal stent“) tretiranih sa DATT, TS tipično nastaje unutar 2 sedmice posle procedure, a retko je opisana posle mesec dana. Obrnuto, TS posle implantacije DES nastaje intraproceduralno i posle 6–12 meseci pri ugradnji „Cypher“ i „Taxus“ stentova. Pacijenti mogu biti na riziku za TS naročito zbog prevremenog prekida uzimanja propisane DATT.⁵

Patofiziologija tromboze stenta

Faktori rizika za nastanak TS mogu da se podele u nekoliko grupa:

- faktori koji se odnose na **pacijenta**;
- faktori povezani sa **karakteristikama lezije**;
- **proceduralni** faktori;
- faktori **stenta**⁷⁻⁸ (Tabela 3).

Najvažniji faktori rizika za akutnu i subakutnu TS su primarno stentiranje u akutnom infarktu miokarda sa ST-segment elevacijom (STEMI) i AKS. Dodatni faktori rizika uključuju dužinu stenta, kongestivnu srčanu insuficijenciju i protrombotičko stanje, kao što je metastatski karcinom. Rana TS je još povezana sa rezidualnom disekcijom koronarne arterije posle stentiranja, nedovoljnom ekspanzijom stenta ili kombinacijom nekoliko faktora povezanih sa procedurom.

Jedan od najznačajnijih faktora rizika za kasnu i vrlo kasnu TS jeste prekid ATT. Drugi prediktori su nedovoljna ekspanzija i rezidualna stenoza stenta. Posle ugradnje DES kasna nepotpuna apozicija stenta (dokazana intravaskularnim ultrazvukom – IVUS), zbog postepenog rastvaranja tromba ili pozitivnog remodelovanja koronarne arterije može da dovede do TS. Kasna TS je često uzrokovana nepotpunim zalečenjem ili neadekvatnim neointimalnim „pokrivanjem“ lezije.

Faktori koji mogu da izazovu TS čine „trougao **vulnerabilnosti**“ i njihovom interakcijom može da nastane ova komplikacija PCI, a uključuju **anatomski supstrat** (nedovoljna ekspanzija ili mala pozicija stenta, nepotpuna endotelijalizacija arterije), **trombogenu sredinu** (prekid uzimanja ATT, rezistencija na aspirin/klopidogrel, genetski polimorfizam, trombofilija) i **okidač** (bilo koji snažan stimulus koji može da izazove aktivaciju trombocita – Tr).⁹

DES se sastoji iz sledećih delova:

- **platforma (stent)** sa sistemom za plasiranje stenta;
- **nosač** (obično polimer) i
- **sredstvo (lek)** za prevenciju restenoze i TS.

Na predispoziciju za razvoj TS utiče **materijal od koga je stent napravljen**. Platforma DES može biti napravljena

Tabela 3. Faktori rizika za trombozu stenta

Faktori rizika za TS	Parametar
Faktori koji se odnose na pacijenta	AKS (naročito STEMI)
	Diabetes mellitus
	Disfunkcija LK
	HBI
	Prerani prekid ATT
	Starije životno doba
	Pušenje
	Nesarađnja pacijenta (loša komplijansa)
	Rezistencija na aspirin i/ili klopidogrel
	Trombocitoza
Karakteristike lezije	Hiperreaktivnost Tr
	Malignitet
	Mali dijimetar krvnog suda
	Difuzna koronarna bolest
	Duge lezije
	Bifurkacione lezije
	Trombotičke lezije
	CTO
	Značajna lezija proksimalno/distalno od stentiranog segmenta
	Pozitivno remodelovanje krvnog suda
Proceduralni faktori	Lezija venskog grafta
	Primena većeg broja stentova
	Rezidualna disekcija koronarne arterije
	Nedovoljna ekspanzija stenta
	Neadekvatna veličina stenta
	Mala pozicija stenta
	Preklapanje stentova
Faktori stenta	Stentovi duži od 30 mm
	Vrsta stenta: BMS/DES
	Dizajn stenta (debljina stratova, tip polimera)
	Hipersenzitivnost na polimer
	Odložena endotelijalizacija

AKS=akutni koronarni sindrom, STEMI=akutni infarkt miokarda sa ST-segment elevacijom, LK=leva komora, Tr=trombocit, CTO=hronična totalna okluzija

od nerđajućeg čelika, legure kobalt-hrom, platina-hrom i može biti bioresorptivna. Zatim, aktivacija Tr je veća tokom prvih 30 dana posle ugradnje stenta sa otvorenim u odnosu na stentove sa zatvorenim ćelijama. Debljina stratova, tip i debljina polimera takođe igraju značajnu ulogu. Tako, polimeri Cypher i Taxus stentova izazivaju hroničnu eozinofilnu infiltraciju arterijskog zida ukazujući na reakciju hipersenzitivnosti.

Polimer može biti trajan i bioresorptivan. Polimeri koji se koriste da nose ove lekove mogu da izazovu inflamaciju u koronarnoj arteriji koja se karakteriše infiltracijom eozinofilnih ćelija u zidu krvnog suda sugerišući hipersenzitivnu reakciju koja može da doprinese protrombotičkom okruženju.¹⁰

Lekovi koji se primenjuju u DES su **makrociklični laktoni** (sirolimus, everolimus, biolimus, zotarolimus, miolimus, novolimus) i **paklitaksel**. Sirolimus i paklitaksel su uneli revoluciju u smanjenju stopa restenoze posle PCI. Ovi stentovi su imali zadatak da spreče proliferaciju glatkih mišićnih ćelija (GMĆ) i drugih ćelijskih tipova koje se nalaze u restenozi. Noviji stentovi sa everolimusom i zo-

tarolimusom su tanji i fleksibilniji i imaju platformu od legure kobalta i hroma koja ih čini lakše ugradivim u odnosu na I generaciju DES. Takvi stentovi su biokompatibilniji, manje izazivaju inflamatorni odgovor i ubrzavaju endotelijalizaciju krvnog suda. Pored njih, u upotrebi su još i DES sa biolimusom, miolimusom i novolimusom.¹¹

Patološke promene posle perkutane koronarne intervencije

Odavno je poznato da oksidativni stres utiče na patogenezu različitih kardiovaskularnih poremećaja. PCI povećavaju vaskularni nivo slobodnih kiseoničnih radikala uz promenu funkcije endotelnih ćelija i GMC. Ove promene potencijalno dovode do **restenoze, tromboze ili endotelne disfunkcije** u tretiranoj arteriji. Superoksidni kiseonični anjoni, koji se ubrajaju u najštetnije slobodne kiseonične radikale, mogu da uklone NO, modifikuju proteine i nukleotide i indukuju proinflamatorne signale koji mogu da dovedu do većeg stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala. Sadašnje inovacije u tehnologiji stentova, uključujući biodegradabilne stentove, stentove obložene donorima azot-monoksida (NO) i nove generacije DES posvećene su perzistentnom oksidativnom stresu i redukovanoj bioraspoloživosti NO posle PCI.¹²

Balon dilatacija arterijskog zida uzrokuje deendotelijalizaciju, a na ozleđenom mestu se taloži sloj Tr i fibrina. Stvaranje lokalnih ćelijskih kompleksa Tr/Tr, Tr/Le i Le/endotelne ćelije su posredovani athezijom molekula. P-selektin posreduje atheziju aktivisanih Tr sa monocitima i neutrofilima i taloženje Le na endotel. Ovo je glavni patofiziološki supstrat koji povezuje inflamaciju sa trombozom posle ozlede arterijskog zida.

Lekovi koje nose DES mogu imati protrombotički efekat. I rapamicin (sirolimus) i paklitaksel lako ulaze u ćelije zidova krvnog suda zbog njihovih lipofilnih osobina koje vode do hronične retencije leka u arterijskom tkivu. Ekspresija tkivnog faktora izazvana rapamicinom i paklitakselom može doprineti protrombotičkom okruženju posle ugradnje DES, naročito u akutnim i subakutnim okolnostima i moguće u kasnoj TS, uzrokujući aktivaciju koagulacionog sistema. Poznato je da rapamicin, makrolitički lakton koji se koristi u DES, sa potentnim antiproliferativnim, antiinflamatornim i imunosupresivnim dejstvom deluje inhibitory na ćelijski ciklus. Rapamicin na taj način inhibiše proliferaciju i migraciju vaskularnih GMC, važnih faktora za razvoj neointime i restenozu, kroz reakcije sa regulatorima ćelijskog ciklusa.

Paklitaksel je lipofilni diterpenoid (nezasićeni ugljovodonik), snažan antiproliferativni lek koji inhibira skup mikrotubula prekidajući ćelijski ciklus. Paklitaksel inhibiše migraciju i proliferaciju vaskularnih GMC, time i endotelijalizaciju, a takođe povećava ekspresiju tkivnog faktora i aktivnost u endotelnim ćelijama.

Smanjenje funkcije kolaterala posle PCI je veće posle ugradnje DES u poređenju sa BMS, što se objašnjava antiinflamatornim dejstvom DES. Naime, rapamicin inhibiše ne samo angiogenezu u slučaju karcinoma na animalnom modelu miša, već izgleda ometa i razvoj kolaterala usled smanjenog stvaranja vaskularnog endotelnog faktora rasta

i smanjenog odgovora vaskularnih endotelnih ćelija na stimulaciju ovim faktorom. S druge strane, sirolimus sprečava nastanak rane neointimalne hiperplazije usled inhibicije mononuklearnih ćelija periferne krvi da izrastu u ćelije slične GMC i endotelnim ćelijama. Time se poništava funkcija monocita koja je ključna u patogenezi rasta kolaterala. Smanjenje funkcije kolaterala posle PCI, uz činjenicu da je za nastanak kolaterala u odgovoru na reokluziju arterije potrebno nekoliko nedelja, čini da iznenadna okluzija tokom TS izaziva pojavu velikog infarkta.¹³⁻¹⁴

Preporuke za uzimanje i obustavu dvojne antitrombotične terapije

Aspirin posle PCI treba uzimati **doživotno**, ali za produženo uzimanje klopido-grela nema jasnih stavova.

1. Poslednje *evropske* preporuke za revaskularizaciju miokarda savetuju uzimanje DATT posle PCI:

- nakon ugradnje **BMS zbog SAP: 1 mesec;**
- posle ugradnje **DES u svih pacijenata: 6–12 meseci** i
- **u svih pacijenata posle AKS: 1 godinu** nezavisno od revaskularizacione strategije.¹⁵

2. *Američke* preporuke kažu da DATT treba uzimati najmanje 1 mesec posle PCI sa ugrađenim BMS zbog SAP, idealno 12 meseci, osim ako je pacijent na povećanom riziku krvarenja, kada DATT treba da uzima minimalno 2 nedelje. Posle ugradnje DES u svih pacijenata DATT treba uzimati najmanje 12 meseci, osim ako je pacijent na povećanom riziku krvarenja, a posle ACS 1 godinu nezavisno od vrste stenta.¹⁶

U nedostatku rezultata prospektivnih randomizovanih studija o produženom uzimanju DATT, sadašnje preporuke savetuju uzimanje **DATT 12 meseci u većine pacijenata sa BMS i DES**. Kod pacijenata sa DES, a koji su na povećanom riziku krvarenja, DATT treba uzimati najmanje 6 meseci. Ali, ostaje zadatak da se bolje odredi optimalno trajanje DATT kod pacijenata sa stentovima, a dugotrajno praćenje je imperativ.⁸

Ako je potrebna hirurška intervencija, eventualna obustava DATT kod pacijenata sa DES će zavisiti od hitnosti hirurškog zahvata i vaganja između rizika TS i opasnosti od perioperativnog krvarenja. U principu, **klopido-grel treba prekinuti 5 dana pre operacije (prasugrel 7 dana, tikagrelor 5 dana), a nastaviti uzimanje aspirina.**

Mere za prevenciju tromboze stenta

Interventni kardiolozi treba da učine svaki napor da spreče pojavu TS. Prevencija TS bi trebalo da obuhvati sledeće mere:

1. Optimizacija ugradnje stenta

- Odabrati stent adekvatnog dijametra i dužine.
- Izbegavati prekomerno duge stentove (engl. „over-stenting”).
- Tretirati rezidualnu disekciju na marginama stenta ili značajne stenoze proksimalno ili distalno od ciljane lezije.
- Predilatirati leziju, a zatim primeniti visok pritisak insuflacije pri ugradnji stenta i postdilataciju.
- Izbegavati suboptimalni rezultat plasiranja stenta.
- Ako je moguće, izbeći primenu 2 stenta u bifurkacionim lezijama.¹⁷⁻¹⁸

- Rutinska primena IVUS pomaže u optimalnom plasiranju stenta čime se smanjuje rizik TS i potreba za ponovnom revaskularizacijom.
- Odgovarajuća primena antitrombotične terapije i GP IIb/IIIa inhibitora pre/tokom procedure može da pomogne u postizanju boljeg rezultata PCI.

2. Selekcija pacijenata

- Odabrati pacijente koji će uzimati preporučenu ATT. Izbegli ugradnju DES pacijentima za koje se veruje da neće uzimati propisanu terapiju.
- Razmotriti rizik krvarenja.
- Edukovati pacijente i klinički ih pratiti naglašavajući značaj uzimanja preporučene DATT.
- Proveriti mogućnost predstojeće hirurške intervencije u bliskoj budućnosti (6 nedelja za BMS, 6–12 meseci za DES).

3. DATT

- DATT se preporučuje najmanje 12 meseci posle ugradnje DES.
- Problem slabijeg odgovora ili rezistencije Tr na ATT može da se prevaziđe uvođenjem veće udarne doze klopido-grela od 300 na 600 mg koja smanjuje učestalost slabijeg odgovora Tr na ATT. Treba imati na umu da postoji velika individualna razlika u odgovoru pacijenta na ATT.
- Pacijentima sa visokim rizikom za TS ili sa smanjenim odgovorom na klopido-grel doza održavanja ovog leka može da se poveća na 150 mg dnevno.
- Pacijentima koji neće (loša saradnja, lekovi su im nedostupni zbog visoke cene) ili ne mogu da uzimaju produženu DATT treba ugraditi BMS, naročito ako je mala korist od DES u poređenju sa BMS (veliki dijametar krvnog suda i mala dužina stenta).
- Kad god je DES implantiran u kompleksnim lezijama, proceniti efikasnost DATT izvođenjem testova inhibicije agregacije Tr (mada u vodičima još uvek ne postoje preporuke i standardizovani testovi) i u slučaju rezistencije uvesti veće doze klopido-grela ili nove tienopiridine (prasugrel, tikagrelor).¹⁷⁻¹⁸
- Rizik TS, kao i optimalno trajanje DATT, treba proceniti na individualnoj osnovi za svaki stent i svakog pacijenta ponaosob

4. Izbegli hiruršku intervenciju

- Odložiti elektivnu hiruršku intervenciju 12 meseci, ako je moguće, da bi pacijent ostao na DATT. Ispitivanja su pokazala da se oko 5 % pacijenata unutar godinu dana od PCI podvrgavaju nekoj hirurškoj intervenciji. Stopa neželjenih događaja (smrt kardijalnog porekla, miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, povećanje troponina, „sustained“ ventrikularna tahikardija ili ponovna PCI) su 2,1 puta češći unutar 35 dana od PCI u poređenju sa pacijentima kod kojih je hirurška intervencija rađena posle više od 90 dana od PCI.¹⁹ Izvođenje hirurške intervencije 3–6 nedelja posle stentiranja nosi najveći rizik neželjenih kardijalnih događaja sa smrtnošću od 25 %, a ako je hirurška intervencija urađena u periodu kraćem od 3 nedelje posle PCI, smrtnost iznosi čak 85 %.²⁰
- Nastaviti DATT bez prekida kad god je moguće pri izvođenju dentalnih, endoskopskih ili hirurških inter-

vencija, što je izvodljivo kod većine hirurških intervencija, osim intrakranijalnih operacija, operacija kičmene moždine ili zadnje očne komore.

- Ako je hirurška intervencija neophodna, nastaviti uzimanje aspirina, a prekinuti klopido-grel 5 dana (prasugrel 7 dana, tikagrelor 5 dana) pre intervencije i ponovo ga uvesti čim se smanji rizik krvarenja ≤ 48 sati posle hirurške intervencije, idealno unutar 24 sata, sa udarnom dozom od 300–600 mg.²¹
- Nema podataka koji potvrđuju da bi privremeno perioperativno uvođenje standardnog heparina,¹⁹ niskomolekularnog heparina ili „GP IIb/IIIa“ inhibitora smanjili rizik TS za vreme prekida ATT.^{17,22}

5. Budući ciljevi

- Smanjiti rizik TS razvojem biokompatibilnih ili biorazgradivih polimera, novih platformi DES sa manjom površinom za oslobađanje leka (rezervoar), ili DES bez polimera, kao i potpuno resorptivnih stentova. Tako bi se eliminisala kasna TS i mogla da obustavi primena DATT koja je u nekim slučajevima indikovana neodređeno dugo posle ugradnje DES.²³⁻²⁴ Polimer bioabsorptivnog stenta može da se apsorbuje posle 6–9 nedelja od ugradnje.¹⁷
- Povećati zalečenje lezije krvnog suda ugrađivanjem antitrombotičkih lekova u polimer i potpunom zamenom trajnih metalnih legura biorazgradivim platformama.
- Potrebne su studije na velikom broju pacijenata sa kompleksnijim lezijama i dugotrajnim praćenjem.

6. Nova farmakoterapijska sredstva

- Novi derivati tienopiridina, koji su već u upotrebi, a koji se vezuju za P2Y₁₂ receptore Tr (prasugrel, tikagrelor) imaju za cilj da prevaziđu ograničenja klopido-grela.
- „Trostruka“ ATT (aspirin i klopido-grel uz dodavanje cilostazola 2x100 mg) može da dovede do redukcije TS i može biti terapijska opcija za pacijente na visokom riziku za TS.
- Stentovi obloženi novim citotoksičnim lekovima mogu imati različite osobine koje utiču na endotelijalizaciju, vaskularnu inflamaciju i indukciju aktivnosti tkivnog faktora. Oblaganje stentova sa donorima NO može da smanji ateziju i agregaciju Tr. Stentovi obloženi sa CD34 antitelima mogu da „uhvate“ cirkulišuće endotelne progenitorne ćelije i time spreče trombozu povećanjem i ubrzanjem endotelijalizacije.^{23,25} Slično tome, stentovi obloženi integrin-vezujućim cikličnim Arg-Gli-Asp peptidom ubrzavaju endotelijalizaciju privlačenjem endotelnih progenitornih ćelija u animalnom modelu svinje.
- Štaviše, kombinacija „supstanci koje olakšavaju zalečenje“, kao što je vaskularni endotelni faktor rasta, antagonisti proteaza-aktivisanog receptora-1 (PAR-1), koji ne samo da smanjuju inflamaciju već povećavaju endotelijalizaciju, mogu takođe predstavljati zanimljiv novi pristup za DES. Predložen je i dimetil sulfoksid kao nova supstanca za oblaganje DES koja sprečava proliferaciju i migraciju vaskularnih GMĆ, tj. ključni mehanizam restenoze; u isto vreme, dimetil sulfoksid inhibiše ushodnu regulaciju tkivnog faktora u endotelnim ćelijama, vaskularnim GMĆ i monocitima i sprečava trombotičku okluziju u modelu lezije karotidne arterije miša.²³

Zaključak

TS je retka, ali potencijalno fatalna komplikacija PCI, čija se učestalost značajno smanjila poslednjih godina i sada iznosi manje od 1 %. Tome su svakako doprineli bolja tehnika implantacije stentova, snažnija ATT sa primenom novih lekova iz grupe inhibitora P2Y₁₂ receptora, poboljšanje dizajna stentova, uvođenje novih generacija DES, sa biorazgradivim polimerima ili bioresorptivnih DES. Ipak, ostaju dileme oko optimalne terapijske strategije kod pacijenata koji se podvrgavaju PCI kao i optimalna dužina uzimanja DATT, naročito u slučaju primene DES. Možda će više svetla u ovaj problem uneti rezultati randomizovanih studija koji se očekuju.

Literatura

- Thayssen P, Jensen LO, Lassen JF, et al., from the Western Denmark Heart Registry. The risk and prognostic impact of definite stent thrombosis or in-stent restenosis after coronary stent implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 591-598.
- Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al. Four year follow-up of TYPHOON (Trial to Assess the Use of the CYPHER Sirolimus-Eluting Coronary Stent in Acute Myocardial Infarction Treated With Balloon Angioplasty). *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4: 14-23.
- van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(16): 1399-1409.
- Heestermans AACM, Van Weikum JW, Zwart B, et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2385-2393.
- Stone GW. Coronary stenting. In: Baim DS (Ed): Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006: 492-542.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.
- Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(17): 1357-1365.
- Kirtane AJ and Stone GW. How to minimize stent thrombosis. *Circulation* 2011; 124: 1283-1287.
- Alfonso F. The "Vulnerable" Stent. Why so dreadful? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2403-2406.
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-168.
- Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-1058.
- Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, Virmani R and Moens AL. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1471-1481.
- Meier P, Zbinden R, Togni M, et al. Coronary collateral function long after Drug-Eluting Stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 15-20.
- Kern MJ. Attenuated coronary collateral function after Drug-Eluting Stent implantation. A new downside of Drug-Eluting Stents? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 21-22.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 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). *European Heart Journal* 2010; 31: 2501-2555.
- Writing Committee Members, Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124: e574-e651.
- Gupta S, Gupta MM. Stent thrombosis. *JAPI* 2008; 56: 969-979.
- Holmes DR, Kereiakes DJ, Laskey WK, et al. Thrombosis and drug-eluting stents. An objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 109-118.
- Vicenzi MN, Meisitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA and Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery—a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-693.
- Luckie M, Khattar RS, Fraser D. Non-cardiac surgery and antiplatelet therapy following coronary artery stenting. *Heart* 2009; 95: 1303-1308.
- Abuhsaid AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3: 131-142.
- Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105: 743-749.
- Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nature Reviews Cardiology* 2013; 10: 248-260.
- Kandzari DE. Biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents: at the crossroads of evidence and expectation. *Interv Cardiol* 2012; 4(2): 147-150.
- Grove ECL, Kristensen SD. Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention. *TCT* 2013.

Abstract

Prevention of stent thrombosis

Miodrag R. Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Milan Živković, Danijela Đorđević Radojković, Goran Koračević, Snežana Čirić Zdravković, Lazar Todorović, Dragana Stanojević

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Stent thrombosis (ST) is rare, but potentially fatal complication of percutaneous coronary intervention (PCI). The incidence of ST varies in the literature depending of the stent type, time of study performing, presentation of patients with stable angina pectoris (SAP) and acute coronary syndrome (ACS) etc. ST called early ST occurs the most frequently during the first month of the stent implantation. Risk factors for ST include patient-related factors, lesion-based factors, procedural factors and stent factors. Current guidelines advise use of dual antiplatelet therapy (DATT) for 12 months in the majority of patients with bare-metal stent (BMS) and drug-eluting stent (DES). ST prevention includes optimization of stent deployment, patient selection, use of appropriate DATT, delay of surgery, future objectives in ST prevention and new pharmacotherapies.

Keywords: stent thrombosis, prevention, percutaneous coronary intervention

Stres hiperglikemija u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta

Danijela Đorđević Radojković, Goran Koraćević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Ružica Janković Tomašević, Sonja Šalinger Martinović, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, KC Niš

Sažetak

Stres hiperglikemija (SH) predstavlja povišen nivo glukoze u krvi, kao rezultat neurohumoralne aktivacije u telu izloženom stresu. U akutnom infarktu miokarda (AIM) ona je udružena sa većim rizikom intrahospitalnog mortaliteta, ali još postoje kontroverze da li je marker povećanog dugoročnog rizika. Različitim mehanizmima hiperglikemija može imati direktne štetne efekte na ishemijski miokard, a insulinom postignuta normoglikemija može da umani neke od njih. Visoka glikemija je značajniji prediktor lošeg ishoda kod pacijenata bez prethodnog DM nego kod dijabetičara. SH nije samo marker lošeg stanja već dovodi do pogoršanja funkcije LK tokom AIM. Pacijentima sa SH treba uraditi HbA1c. Ukoliko je $\geq 6,5\%$, smatra se da je pacijent dijabetičar. Ako postoji hiperglikemija na prijemu bez prethodnog DM, a HbA1c je $<6,5\%$, preporučuje se OGTT, 7 do 28 dana nakon AKS. Tokom hospitalizacije u jedinici intenzivne nege, insulin treba dati svim pacijentima sa glikemijom na prijemu $\geq 10,0$ mmol/L, do ciljnih vrednosti 7,7–10 mmol/L.

Ključne reči hiperglikemija, STEMI

Stres hiperglikemija (SH) predstavlja povišen nivo glukoze u krvi kao rezultat neurohumoralne aktivacije u telu izloženom stresu. Neurohumoralni procesi uključuju povećanu sekreciju kortizola, kateholamina, glukagona, hormona rasta, kao i smanjenu sekreciju insulina i smanjeno iskorišćavanje glukoze u tkivima.

Visoka glikemija pri prijemu, SH, marker je visokog rizika u mnogim akutnim stanjima kao što su moždani udar, sepsa, trauma.¹ Stres hiperglikemija u akutnom infarktu miokarda (AIM) udružena je sa većim rizikom intrahospitalnog mortaliteta, ali još postoje kontroverze da li je ona marker povećanog dugoročnog rizika.²

Različitim mehanizmima hiperglikemija može imati direktne štetne efekte na ishemijski miokard. Ona dovodi do endotelne i mikrovaskularne disfunkcije, što doprinosi pojavi no-reflow fenomena i remodelovanja leve komore (LK). Takođe, smanjuje kolateralnu cirkulaciju i ishemijsko prekondicioniranje, što ponovo vodi ka remodelovanju LK. Produžava QT interval, čime povećava učestalost ventrikularnih poremećaja ritma. Hiperglikemija je udružena sa protrombotskim stanjem, povećanim markerima vaskularne inflamacije i povećanim stvaranjem slobodnih kiseoničnih radikala, kao i većom koncentracijom slobodnih masnih kiselina, insulinskom rezistencijom i poremećenim iskorišćavanjem glukoze, što povećava potrošnju kiseonika i potencijalno pogoršava ishemiju.^{3,4}

Imajući u vidu brojne štetne efekte hiperglikemije na

kardiovaskularni sistem, moguće je da loša kontrola glikemije tokom hospitalizacije direktno utiče na ishod pacijenata sa AIM.⁵ Insulinom postignuta normoglikemija može da umani neke od štetnih efekata hiperglikemije.

Koristi od primene insulinske terapije u normalizovanju vrednosti glikemije u akutnom koronarnom sindromu (AKS) su:

- koronarna vazodilatacija;
- popravljane endotelne funkcije;
- antiinflamatorni efekat;
- antitrombotski efekat.⁶

Antiinflamatorni efekat insulina je dokazan smanjenjem nivoa C reaktivnog proteina nakon AIM i nakon aorto-koronarnog by-passa.⁷ Insulin takođe smanjuje stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala, ima profibrinolitički i antiapoptotički efekat i može da poboljša miokardnu perfuziju.^{7,8} Periproceduralna terapija hiperglikemije insulinom u sklopu AIM je bitna u prevenciji no-reflow fenomena. Dokazano je da je postojanje hiperglikemije nezavisni prediktor pojave no-reflow fenomena.⁹

Međutim, samo davanje insulina, bez postizanja normoglikemije, ne popravja ishod. Da li će insulinom postignuta normoglikemija popraviti preživljavanje i smanjiti komplikacije kod pacijenata sa AIM još nije jasno dokazano. Razlozi nedostatka dovoljno dokaza su: veoma raznolik dizajn studija, uključivanje samo pacijenata sa DM ili svih pacijenata sa SH, različita ciljna vrednost glikemije, nemogućnost da se dostigne ciljna vrednost glikemije.

Visoka glikemija je značajniji prediktor lošeg ishoda kod pacijenata bez prethodno poznatog DM nego kod dijabetičara. Moguća objašnjenja ove pojave su sledeća:

- Neki od pacijenata sa hiperglikemijom verovatno imaju DM koji nije adekvatno prepoznat niti lečen pre hospitalizacije.
- Pacijenti sa SH u AIM, a bez poznatog DM, verovatno neće biti lečeni insulinom, čak i kada su vrednosti glikemije značajno povišene.
- Najzad, moguće je i da je viši nivo stresa (veća težina bolesti) potreban za postizanje sličnog nivoa glikemije kod pacijenata bez DM u odnosu na dijabetičare.⁵

Pokazano je da postojanje SH nije samo marker lošeg stanja, već dovodi do pogoršanja funkcije LK tokom AIM bez obzira na prethodno postojanje DM.^{10,11,12} U eri upotrebe fibrinolitika pokazano je da je kratkoročni i dugoročni rizik od umiranja povećan i direktno korelira sa vrednostima hiperglikemije.^{2,13}

Ipak, javljaju se razni metodološki problemi u nastojanju da se efikasnije koristi hiperglikemija kao pokazatelj lošeg intrahospitalnog ishoda u AIM. Jedan od njih je nepostojanje dogovora koje vrednosti glikemije bi trebalo smatrati SH.¹⁴ Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje infarkta sa elevacijom ST segmenta (STEMI), nivo glikemije treba držati ispod 11,2 mmol/L insulinom, uz izbegavanje hipoglikemije (<5 mmol/L).¹⁵

Da SH nije samo marker, već i kauzalni činilac,^{16,17} može se naslutiti iz patofiziološke analize^{3,4} i nalaza da je prohodnost arterije odgovorne za AIM nakon primene fibrinolitika povezana sa glikemijom pri prijemu nezavisno od davanja klopidogetela.¹⁸ Korist primene insulina nije samo u postizanju normoglikemije, već u popravljajući efikasnosti reperfuzije efektima na mikrocirkulaciju, smanjenjem agregabilnosti trombocita i olakšavanjem trombolize.¹⁹

Mehanizmi ishemije i oštećenja kardiomiocita, a time i funkcije LK, od čega najviše zavisi prognoza, veoma su složeni i na njih utiču brojni faktori. Jedan od metaboličkih faktora je glikemija. Učestalost hiperglikemije na prijemu kod pacijenata sa AKS je od 25 % do preko 50 %.¹⁰ U našem istraživanju, učestalost SH kod pacijenata sa STEMI bila je 39,3 %, a SH je definisana kao vrednost glukoze u krvi pri prijemu ≥ 8 mmol/L, prema prethodnoj ROC analizi.²⁰

Intrahospitalni i jednogodišnji mortalitet

SH se može posmatrati kao jedan od markera visokog intrahospitalnog mortaliteta bolesnika sa STEMI. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je glikemija pri prijemu ≥ 8 mmol/L kod pacijenata bez prethodnog DM, povećala rizik intrahospitalnog mortaliteta 6,4 puta, a jednogodišnjeg mortaliteta oko 2 puta.²⁰

U retrospektivnoj analizi urađenoj na 141680 starijih pacijenata sa AIM, hiperglikemija je bila česta, retko tretirana, i udružena sa značajno većim rizikom intrahospitalnog i jednogodišnjeg mortaliteta kod pacijenata bez prethodno poznatog DM u odnosu na dijabetičare. Visok rizik perzistira i nakon korekcije za komorbiditete (prethodni infarkt i srčana insuficijencija) i težinu bolesti (viša Killip klasa, veći pik CK, viši nivo kreatinina, niža EF),² što upućuje na moguću kauzalnost.⁵

Meta-analiza 15 studija pokazala je da pacijenti bez DM, sa glikemijom na prijemu između 6,1 i 8,0 mmol/L, imaju 3,9 puta veći rizik intrahospitalnog mortaliteta u odnosu na pacijente bez DM sa nižom glikemijom. Kod pacijenata sa DM, tek glikemija na prijemu preko 10–11 mmol/L, umereno je povećavala rizik mortaliteta – 1,7 puta.¹⁰

U HI-5 studiji je pokazano da je 6-mesečni mortalitet značajno veći kod pacijenata koji su u AIM imali prosečnu vrednost glikemije tokom prva 24 sata ≥ 8 mmol/L. Upotreba insulina per se nije značajno uticala na mortalitet.²¹

Analizom preko 3400 pacijenata uključenih u CLARITY-TIMI-28 studiju pokazano je da je 30-dnevni mortalitet najveći (10,4 %) u grupi pacijenata sa glikemijom na prijemu $>11,1$ mmol/L, a najmanji (2,6 %) u grupi normoglikemičnih pacijenata (glikemija 4,5–5,5 mmol/L), $p < 0,001$.¹⁸

SH dobro korelira sa prisustvom srčane insuficijencije na prijemu.²² Moguće objašnjenje značajno većeg intrahospitalnog mortaliteta u grupi pacijenata sa SH u odnosu na one bez SH i bez DM je izraženija aktivacija simpatičkog nervnog sistema i oslobađanje kateholamina i kortizola (zbog težeg infarkta), što dovodi i do SH i do lošije prognoze. Ali veća neurohumoralna aktivacija takođe može dovesti do izraženijeg ranog remodelovanja LK kod pacijenata sa SH koji prežive intrahospitalni period, što se nastavlja u posthospitalnom periodu, ali ne mora da značajno poveća jednogodišnji mortalitet.

Hiperglikemija nije samo marker kritičnih stanja, već medijator – doprinoseći faktor lošeg odgovora, koji se može modifikovati adekvatnom terapijom.¹⁹

Smanjenje nivoa glikemije udruženo je sa popravljanjem 30-dnevnog i 6-mesečnog preživljavanja nakon AIM kod pacijenata bez prethodnog DM, ali ne kod dijabetičara. Nije bilo razlike između spontanog i insulinom izazvanog smanjenja nivoa glikemije. Prognostički značaj glikemije na prijemu i promena vrednosti glikemije tokom 24 sata, nije se razlikovao kod pacijenata koji su lečeni fibrinolizom i primarnom PCI. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potencijalnu korist lečenja hiperglikemije tokom prvih 24 sata od AIM.¹³ Paradoks je da insulin zbog hiperglikemije pri prijemu češće dobijaju dijabetičari nego pacijenti bez prethodnog DM, iako bi oni mogli imati veću korist od terapije. Samo 5,6 % pacijenata sa AIM bez DM dobija insulin zbog hiperglikemije od 9,4–13,3 mmol/L, dok ga dobija 49 % pacijenata sa DM i ovakvim vrednostima glikemije.² Smanjenje glikemije za svakih 0,6 mmol/L između prijema i 24 sata, udruženo je sa 9 % smanjenja relativnog rizika 30-dnevnog mortaliteta i 8 % smanjenja rizika 6-mesečnog mortaliteta kod pacijenata bez prethodno dijagnostikovanog DM, sa glikemijom na prijemu $\geq 7,8$ mmol/L.¹³ Treba izbegavati hipoglikemiju. Insulinom uzrokovana hipoglikemija povećava mortalitet pacijenata sa STEMI.²³

Nema randomizovanih kontrolisanih studija koje bi ispitivale efikasnost i bezbednost intenzivne insulinske terapije u cilju postizanja normoglikemije kod pacijenata sa AIM i hiperglikemijom koji nisu dijabetičari.¹³

Funkcija leve komore

Funkcija LK je jedna od ključnih determinanti prognoze nakon infarkta miokarda. Nekroza dela srčanog mišića neminovno dovodi do narušavanja funkcije LK. Zbog toga se aktiviraju kompenzatorni mehanizmi koji, ako je područje nekroze malo, čuvaju funkciju LK, a ako je veliko, vremenom vode u remodelovanje LK. Remodelovanje LK obuhvata celularne, intersticijalne, molekularne i genetske promene, koje dovode do promena u veličini, obliku i funkciji LK nakon oštećenja miokarda. (24) Disfunkcionalni segment se inicijalno sastoji od mešavine nekrotičnog tkiva i vijabilnog tkiva, čiji je oporavak moguć uz adekvatnu reperfuziju i revaskularizaciju. Za oporavak vijabilnog miokarda značajna je očuvana mikrocirkulacija i kolateralna cirkulacija, koja može premostiti vreme do revaskularizacije.

Interesovanje za moguće efekte SH na remodelovanje LK je u porastu. Zapaženo je da dobra kontrola glikemije smanjuje remodelovanje LK i to smanjenjem oksidativnog stresa i inflamacije, što smanjuje apoptozu u periinfarktnim regijama.²⁵ Istraživanje na 52 bolesnika sa prvim STEMI, koji su praćeni 6 meseci, pokazalo je da su neuspešna reperfuzija i SH jedini prediktori uvećanja LK. Za procenu veličine i funkcije LK korišćena je radionuklidna ventrikulografija, a SH je smatrana vrednost glikemije na prijemu preko 123,5 mg/dL.²⁶

Bauters i saradnici su analizirali remodelovanje LK kod 162 pacijenta sa infarktom prednjeg zida i najmanje 3 akinetična segmenta na ehokardiografskom pregledu pre otpusta. Pacijenti su bili bez prethodno poznatog DM. Nađeno je da su SH (koja je definisana kao glikemija na prijemu ≥ 7 mmol/L) i skor regionalne zidne pokretljivosti, nezavisni prediktori remodelovanja LK tokom godinu dana praćenja. Remodelovanje je definisano kao porast EDV nakon godinu dana.²⁷

U istraživanju urađenom na 75 pacijenata koji su imali STEMI i uspešno lečeni primarnom PCI, nađeno je univarijantnom analizom da je glikemija na prijemu prediktor remodelovanja LK (ehokardiografski, nakon godinu dana). Međutim, multivarijantna regresiona analiza pokazala je da su veći indeks skora regionalne zidne pokretljivosti na otpustu i niži nivo adiponektina nezavisni prediktori remodelovanja LK.²⁸ Kod 209 pacijenata sa prvim AIM prednjeg zida, remodelovanje LK je bilo veće u grupi sa glikemijom na prijemu ≥ 10 mmol/L. Remodelovanje LK je definisano kao porast EDV indeksa 6 meseci nakon AIM u odnosu na vrednost neposredno nakon PCI, mereno levom ventrikulografijom.²⁹ Sličan rezultat dobijen je u istraživanju japanskih autora. Nakon uspešne reperfuzije kod 131 pacijenta sa STEMI, nezavisni prediktori remodelovanja LK bili su glikemija natašte i broj mononuklearnih ćelija u perifernoj krvi. Remodelovanje LK je definisano kao porast EDV indeksa LK ≥ 10 % na levoj ventrikulografiji nakon 6 meseci.³⁰ Yoon i saradnici su uključili 758 pacijenata sa AIM (STEMI i NSTEMI) i pratili ih 6 meseci. Porast EDV indeksa LK na ehokardiografskom pregledu nakon 6 meseci smatran je progresivnom dilatacijom LK. U grupi pacijenata koji su imali progresivnu dilataciju LK, prosečna vrednost glikemije bila je značajno veća. Međutim, nezavisni prediktori remodelovanja LK bili su pogoršanje sistolne funk-

cije LK, visok skor regionalne zidne pokretljivosti i dislipidemija, ali ne i vrednost glikemije.³¹ U našem istraživanju, na 275 pacijenata sa STEMI, pokazano je da SH utiče na remodelovanje LK kod pacijenata bez prethodnog DM, procenjeno ehokardiografski značajnim povećanjem EDV tokom godinu dana.²⁰

Može se zaključiti da među do sada objavljenim istraživanjima na temu povezanosti SH i remodelovanja LK postoje brojne metodološke razlike. Uključivani su pacijenti sa STEMI, ali i svi pacijenti sa AIM ili samo pacijenti sa STEMI prednjeg zida, pacijenti sa uspešnom reperfuzijom ili bez reperfuzije, pacijenti lečeni trombolizom ili primarnom PCI. Funkcija LK procenjena je ehokardiografski, levom ventrikulografijom ili magnetnom rezonancom. U samo 4 istraživanja^{20,27,28,31} korišćena je ehokardiografija, koja je najpogodnija i najdostupnija metoda u realnim uslovima. Ukupno gledano, u 6 studija je nađeno da postoji uticaj SH na postinfarktno remodelovanje LK^{20,25,26,27,29,30}, dok u 2 to nije potvrđeno.^{28,31} Rezultati većeg broja studija, kao i naši, da kod pacijenata sa SH u AIM dolazi češće do remodelovanja LK, mogu podržati stav da metaboličke abnormalnosti (SH) mogu dovesti do strukturnih promena i kliničkog pogoršanja (srčane insuficijencije i većeg mortaliteta). Još uvek je teško objasniti mehanizme kojima se to dešava. Jedno od mogućih objašnjenja je povećana agregabilnost trombocita u uslovima hiperglikemije.³² To može dovesti do retromboze, koja povećava volumen stenoze koronarne arterije ili je okludira, što pogoršava sistolnu i dijastolnu funkciju LK i može da progredira ka srčanoj insuficijenciji. Povećana agregabilnost trombocita otežava i mikrocirkulaciju koja je neophodna za čuvanje funkcije LK. Analiza pacijenata uključenih u CLARITY-TIMI-28 studiju pokazala je da prolaznost infarktne arterije nakon fibrinolize zavisi od glikemije na prijemu, bez obzira na primenu klopidogetela.¹⁸

Da li davanje insulina tokom AIM popravja prognozu pacijenata sa SH?

DIGAMI studija, na 620 pacijenata sa DM, pokazala je da intenzivna kontrola glikemije intravenskom infuzijom insulina u AIM, smanjuje mortalitet tokom jedne i 3, 4 godine praćenja.³³ Međutim, u DIGAMI-2 studiji, koja je uključila 1253 pacijenta sa AIM i DM, postignuta je slična kontrola glikemije insulinom i metaboličkom terapijom DM, i nije bilo razlike u mortalitetu između različito lečenih grupa.³⁴ Ali nijedna od ovih studija nije uključila pacijente sa SH bez prethodno poznatog DM. HI-5 je prva randomizovana studija intenzivne terapije insulinom u AMI koja je uključila i pacijente sa hiperglikemijom bez prethodno poznatog DM. Randomizovano je samo 244 pacijenta. Pokazala je da intenzivna kontrola glikemije insulinom u AIM značajno smanjuje učestalost srčane insuficijencije tokom hospitalizacije i reinfarkta tokom 3 meseca, ali nije bilo značajne razlike u mortalitetu.²¹ CREATE-ECLA je randomizovana studija koja je ispitala uticaj infuzije glukoze sa insulinom i kalijumom na mortalitet kod preko 20000 pacijenata sa AIM, ali su istu terapiju dobijali pacijenti sa hiperglikemijom i normoglikemijom na prijemu. Nije nađena ra-

zlika u 30-dnevnom mortalitetu između pacijenata lečenih infuzijom i placebo. ³⁵ U svim pomenutim studijama davanje insulina je kasnilo u odnosu na vreme prijema bolesnika oko 12 sati, što znači da glikemija nije regulisana u vreme reperfuzije. ¹⁶ Može se zaključiti da nedostaju velike randomizovane studije koje bi ispitivale način lečenja pacijenata sa SH bez prethodno poznatog DM u STEMI, i eventualni uticaj terapije insulinom na prognozu ovih bolesnika.

Sporno je i definisanje ciljnih vrednosti glikemije koje su udružene sa najboljim ishodom kod pacijenata sa AIM, kao i definisanje vrednosti glikemije pri prijemu, koja se smatra stres hiperglikemijom.

Zaključak

Važeće preporuke Američkog udruženja kardiologa (AHA) kažu da treba intenzivno kontrolisati glikemiju kod pacijenata sa AIM i glikemijom preko 10 mmol/L, bez obzira na istoriju DM, i to intravenskim davanjem insulina, najbolje u infuziji, do postizanja normoglikemije, uz izbegavanje hipoglikemije. ⁵

Francuska udruženja kardiologa i dijabetologa su postigla precizniji zajednički stav. Bez obzira na dijagnozu DM, potrebno je uraditi HbA1c. Ukoliko je $\geq 6,5\%$, smatra se da je pacijent dijabetičar. Ako postoji hiperglikemija na prijemu bez prethodno poznatog DM, a HbA1c je $<6,5\%$, preporučuje se OGTT, 7 do 28 dana nakon AKS. Tokom hospitalizacije u jedinici intenzivne nege kontinuiranu infuziju insulina treba dati svim pacijentima sa glikemijom na prijemu $\geq 10,0$ mmol/L. Pacijentima sa prethodno poznatim DM nastaviti sa insulinom ako je preprandijalna glikemija $\geq 7,77$ mmol/L. Ciljna vrednost glikemije je 7,7–10 mmol/L za većinu pacijenata. ³⁶ Evropsko udruženje kardiologa navodi samo da treba dati insulin kako bi vrednosti glikemije u AIM bile ispod 11,2 mmol/L i da treba izbegavati hipoglikemiju ispod 5 mmol/L. ¹⁵ Dakle, vodeća udruženja kardiologa i endokrinologa još nisu postigla saglasnost oko vrednosti glikemije koju treba smatrati SH, ciljnih vrednosti glikemije u AIM i načina lečenja SH, što ovoj temi daje na značaju.

Ukazujemo na jednostavan, lako dostupan i jeftin marker prognoze, koji je moguće relativno lako pratiti i korigovati, što se u praksi retko čini. Preporuke kada davati insulin pacijentima bez DM, sa AIM i SH, razlikuju se od udruženja do udruženja, što ovu temu čini aktuelnom. U našim uslovima, pacijentima sa SH u AIM insulin dajemo intravenski u pojedinačnim dozama na svaki sat do ciljnih vrednosti ispod 10 mmol/L, često u saradnji sa endokrinolozima.

Literatura

- Gearhart M, Parbhoo S. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*. 2006;17:50-55.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-3086.
- Undas A, Wiek I, Stépien E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008;31(8):1590-1595.
- Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Acute hyperglycaemia prevents the protective effect of pre-infarction angina on microvascular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart* 2008;94(11):1402-1406.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
- Members of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
- Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849-854.
- Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, et al. Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006;55:511-516.
- Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk after myocardial infarction in patients without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
- Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL on behalf of the ICONS investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748-1754.
- Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982-988.
- Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006;27:1289-1297.
- Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:328-331.
- Steg G, James KS, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
- Anantharaman R, Heatley M, Weston C. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target? *Heart* 2009;95:697-703.
- Lavi S, Kapeliovich M, Gruber L, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *Int J Cardiol* 2008;123(2):117-122.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol* 2008;101(3):303-307.
- Zarich SW, Nesto RW. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;115:e436-e439.
- Djordjevic-Radojkovic, G. Koracevic, D. Stanojevic, M. Damjanovic, S. Apostolovic, M. Pavlovic. Stress hyperglycemia in acute ST-segment elevation myocardial infarction is a marker of left ventricular remodeling. *Acute Card Care* 2013;15(2):38-43.
- Cheung NW, Wong, VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-770.
- Kadry Z, Danchin N, Vaur L, et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart* 2006;92:910-915.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556-1564.
- Cohn JN, Ferrari R, Scarpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.

25. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1425-1436.
26. Nicolau JC, Maia LN, Vitola JV, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JA. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications* 2007;21(5):294-299.
27. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, et al. REVE Investigators. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 2007;28(5):546-552.
28. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski M, Drozd J. Low adiponectin blood concentration predicts left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2010;17(1):49-56.
29. An Y, Yamamuro A, Kaji S, et al. Association of admission hyperglycemia with impaired coronary flow velocity pattern and left ventricular remodeling in patients with acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(10s1):A189. E1766.
30. Aoki S, Nakagomi A, Asai K, et al. Elevated peripheral blood mononuclear cell count is an independent predictor of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2011;57(2):202-207.
31. Yoon HJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Dyslipidemia, low left ventricular ejection fraction and high wall motion score index are predictors of progressive left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2011;41(3):124-129.
32. Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, et al. Influence of HbA1c levels on platelet function profiles associated with tight glycemic control in patients presenting with hyperglycemia and an acute coronary syndrome : A subanalysis of the CHIPS Study ("Control HI perglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(2):165-174.
33. Malmberg K, for DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective, randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
34. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.
35. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. CREATE-ECLA Trial Group. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-446.
36. Vergès B, Avignon A, Bonnet F, et al; Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab* 2012;38(2):113-127.

Abstract

Stress hyperglycemia in ST elevation myocardial infarction

Danijela Đorđević Radojković, Goran Koračević, Miodrag Damjanović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Ružica Janković Tomašević, Sonja Šalinger Martinović, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Stress hyperglycemia (SH) is elevated plasma glucose level as result of activation of neurohormonal processes in the body exposed to stress. SH in AMI is associated with high risk of in-hospital mortality. It is still controversial if SH is the marker of high post-hospital risk. Hyperglycemia can have direct detrimental effects on ischemic myocardium through different mechanisms. Normoglycemia achieved with insulin can reduce some of them. Hyperglycemia is more important predictor of bad outcome in patients without diabetes. SH is not only a marker of bad condition, but causal factor of worsening LV function in AMI. In patients with SH, it is necessary to perform HbA1c. If it is $\geq 6.5\%$, patient is diabetic. If it is $<6.5\%$, it is necessary to perform OGTT 7-28 days after ACS. During hospitalization in ICU, patients with glycemia on admission ≥ 10.0 mmol/L should be treated with insulin to the target values 7.7-10 mmol/L.

Key words: hyperglycemia, STEMI

Antitrombotična terapija bolesnika sa akutnim gastrointestinalnim krvarenjem

Ružica Janković Tomašević¹, Emina Dimitrijević¹, Svetlana Apostolović¹, Danijela Đorđević Radojković¹, Gordana Petrović², Svetlana Petrović Nagorni¹, Vesna Atanasković¹, Dragana Stanojević¹, Miodrag Damjanović¹, Vesna Mitić¹

¹Klinika za Kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ²Klinika za gastroenterologiju, Klinički centar Niš

Sažetak

Savremena terapija akutnog koronarnog sindroma (AKS) podrazumeva agresivnu upotrebu antitrombotične terapije, što danas podrazumeva rutinsko uključivanje dvojne antitrombotične terapije, anti-koagulantne terapije i povremeno primenu inhibitora GP IIb/IIIa receptora. Međutim, ovaj efikasni agresivni tretman je nasuprot smanjenju stope ishemijskih događaja, povećao rizik od krvarećih komplikacija, što je imalo značajne posledice u pogledu prognoze, ishoda i troškova lečenja. Skoro polovina spontanih krvarenja su gastrointestinalna krvarenja (GIK). Terapija AKS koja se najčešće dovodi u vezu sa GIK je antitrombotična (ATT) i u manjem stepenu antikoagulantna (AKT). Ne postoje generalne preporuke za GIK u toku AKS i tretman je isključivo empirijski. Najbolja mogućnost je, svakako, prevencija GIK, što se u velikom stepenu postiže istovremenom primenom gastroprotektivnih lekova, u prvom redu inhibitorima protonске pumpe kod visoko rizičnih pacijenata. Među najrizičnije pacijente za GIK u AKS spadaju pacijenti sa prethodnim GIK, prethodnom istorijom ulkusa i bolesnici sa više faktora rizika, kao što su: infekcija sa H. Pylori, starost preko 65 g, istovremena upotreba antikoagulanasa ili steroida.

Ključne reči: antitrombotična terapija, gastrointestinalno krvarenje

Tretman pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) se značajno promenio poslednjih godina, što je dovelo do popravljavanja ishoda. Ključni faktor za ovo poboljšanje je bila primena agresivnije antitrombotične terapije u akutnoj fazi, što danas podrazumeva rutinsko uključivanje antitrombotične terapije (aspirin i tienopiridini), parenteralne antitrombinske terapije (nefrakcionisani heparin, niskomolekularni heparin, fondaparin ili bivalirudin) date intravenski ili supkutano; i sporadično intravensko davanje blokatora GP IIb/IIIa receptora.

Međutim, ovaj efikasni agresivni tretman je nasuprot smanjenju stope ishemijskih događaja, povećao rizik od krvarećih komplikacija, što je imalo značajne posledice u pogledu prognoze, ishoda i troškova lečenja. Naime, postoje dokazi da su pacijenti koji dožive veliko krvarenje u akutnoj fazi na većem riziku od letalnog ishoda narednih meseci, mada je priroda uzroka ove relacije još uvek predmet debate.

Mada se u različitim studijama koriste različite definicije, krvarenje se uglavnom klasifikuje prema TIMI definiciji¹. Veliko ("major") TIMI krvarenje je definisano kao intrakranijalno krvarenje, ili veliko krvarenje sa smanjenjem Hg $\geq$ 50 g/L ili smanjenje Hct $\geq$ 15 %. "Minor" TIMI krvarenje je definisano kao spontana velika hematurija, spontana hematemeza ili krvarenje sa smanje-

njem Hg $\geq$ 30 g/L, ali Hct $\leq$ 15 %.

Skoro polovina spontanih krvarenja su gastrointestinalna krvarenja (GIK)². U velikoj prospektivnoj studiji Casella G. i saradnika, objavljenoj 2013. godine, o antitrombotičnoj terapiji kod pacijenata sa AKS u svakodnevnoj praksi zapaženo je da je oko 35.4. % od major TIMI krvarenja bilo GIK¹.

Terapija AKS koja se najčešće dovodi u vezu sa GIK je antitrombotična (ATT) i antikoagulantna terapija (AKT).

1. Antitrombotična terapija

Aktivacija i agregacija trombocita (Tr) imaju dominantnu ulogu u propagaciji arterijske tromboze i posledično su ključni terapijski ciljevi u tretmanu AKS. Antitrombotičnu terapiju bi trebalo započeti što je pre moguće kad je postavljena dijagnoza AKS, u cilju smanjenja rizika i akutnih ishemijskih komplikacija i rekurentnih aterotrombotičnih događaja.

1.1. Acetilsalicilna kiselina

Po važećim vodičima za AKS^{2,3} preporučena je "loading" doza 150–300 mg sažvakanog aspirina (ASA). Dnevna doza održavanja od 75 do 100 mg ima istu efikasnost kao veće doze, a nosi niži rizik za gastrointestinalne

nalnu intolerancu, što može zahtevati prekid terapije u manje od 1 % slučajeva. Rizik od gastrointestinalne (GI) hemoragije se povećava 2–3 puta, čak i kod niske doze monoterapije ASA, u poređenju sa placebo⁴. Oštećenja GI trakta zbog ASA su povezana sa dozom i dužinom korišćenja. Povećanje doze ASA sa 100 na 1000 mg dnevno povećava rizik od GIK sa 2,4 na skoro 20 puta. S druge strane, trajanje tretmana ima inverzni odnos. Pacijenti koji započinju terapiju aspirinom imaju najviši rizik od razvoja komplikacija u prvih 30 dana tretmana, dok je kod onih koji koriste ASA preko 1 godine pokazana značajna redukcija rizika krvarenja⁵.

Aspirin uzrokuje krvarenje i iz gornjih i donjih partija digestivnog trakta direktnom povredom mukoze (inhibira produkciju prostaglandina od gastrične mukoze), uzrokujući ulceracije i erozije, kao i preko produkcije trombocitnog tromboksana A₂, koji može pogoršati krvarenje iz prisutnih GI abnormalnosti, uključujući vaskularne lezije, divertikule i hemoride⁶. Komplikacije ulkusa zbog ASA su značajno češće kod osoba starijih od 60 godina, osoba sa ozbiljnim komorbiditetima, istovremenom upotrebom antiinflamatornih (nesteroidnih antiinflamatornih – NSAID) lekova, sistemskih kortikosteroida, antikoagulanasa ili drugih antitrombocitnih lekova⁷.

1.2. Inhibitori trombocitnih P2Y₁₂ receptora

1.2.1. Klopidoogrel

Vezivanje ADP za trombocitni receptor P2Y₁₂ igra značajnu ulogu u Tr aktivaciji i agregaciji, pojačavajući inicijani trombocitni odgovor na vaskularno oštećenje. Dvojna antitrombocitna terapija (DAT), tj. dodavanje antagonista receptora P2Y₁₂ aspirinu, postala je kamen temeljac tretmana pacijenata sa AKS i posle perkutane koronarne intervencije (PCI). Međutim, osim smanjenja trombotičnih ishoda, ova terapijska strategija ima nepovoljan efekat povećanja rizika krvarećih događaja uključujući GI krvarenje. Trenutno najčešće propisivan antagonist ADP receptora je klopidoogrel (Clop). U randomizovanim studijama sa direktnim poređenjem ASA i Clop., rizik od GIK je bio veći kod pacijenata tretiranih aspirinom, mada je razlika apsolutnog rizika bila mala⁸.

U CURE studiji zapažen je porast stope velikih krvarećih događaja sa dodatkom klopidoogrela aspirinu (3.7 vs 2.7 %) u odnosu na monoterapiju ASA, ali sa neznajnim porastom u životno ugrožavajućim i fatalnim krvarenjima (2,8). Međutim, u celom uzorku, uključujući pacijente poslate na revaskularizaciju, bilo PCI ili koronarnim baj-pasom (CABG), korist tretmana klopidoogrelom prevazilazi rizik od krvarenja. Tretiranje 1000 pacijenata rezultiralo je u smanjenju 21 kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda (MI) ili cerebralnog inzulta, sa cenom od 7 pacijenata koji su zahtevali transfuziju i od 4 pacijenta koji će imati životno ugrožavajuće krvarenje².

Ređi su podaci o riziku od GIK među pacijentima u svakodnevnoj praksi, koji su manje selektovani i nisu pažljivo praćeni kao pacijenti u kliničkim trajalima. U populaciji "Tennessee Medicaid" pacijenata tretiranih klopidoogrelom stopa krvarenja iz gornjeg dela GI trakta je bila 1.2 % godišnje⁹. Takođe ima malo podataka o mortalitetu u vezi sa GIK kod pacijenata sa monoterapijom ASA ili DAT.

U studijama sa različitim trajanjima i dizajnima stopa fatalnog ishoda za GIK udruženo sa DAT je bila niska (0 do 0.3 %) ^{10,11}. Ipak, relativni rizik za smrt od GIK je procenjeno na 2.5^{7,13} i GIK je značajan prediktor smrti, čak i posle prilagođavanja za kardiovaskularni morbiditet, godine, pol, diabetes mellitus, PCI status i dodatnu terapiju⁸.

Tienopiridini (TP) sami, za razliku od ASA, ne uzrokuju direktno ulkus ili erozije digestivnog trakta, ali njihovi antritrombocitini efekti mogu pospešiti krvarenje na mestu već postojeće lezije mukoze. Krvarenje iz gornjih partija GI trakta može biti zbog ezofagitisa ili peptičkog ulkusa zbog infekcije *Helicobacter pylori*, ili upotrebe ASA ili NSAID^{5,8}. Kod pacijenata sa srčanim bolestima nekoliko kliničkih karakteristika doprinosi povećanju rizika od GI krvarenja kao što su starije godine, muški pol, diabetes mellitus, istorija alkoholizma, simptomi srčane insuficijencije i bubrežna slabost⁷, infekcija *Helicobacter pylori*. Rizik od GI krvarenja kod DAT se povećava kako se povećava broj FR. Istorija ulkusa i prethodnog GIK su najvažniji faktori rizika za rekurentno krvarenje na ATT ^{1–4,7,8}. Pacijenti sa istorijom GIK imaju 6.5x veći rizik od ponovljenog GIK, a oni sa prethodnom istorijom ulkusa pokazuju 2x veći rizik. Rizik od krvarenja je najveći u ranom periodu posle kardijalnog događaja, ali je prisutan i pri dugotrajnom praćenju.

1.2.1.1. Gastroprotekcija

Krvarenje iz gornjeg digestivnog trakta pri upotrebi TP može biti smanjeno supresijom produkcije želudačne kiseline, čime se pomaže zarastanje peptičkog ulkusa i erozija mukoze. Stvaranje kiseline može se sprečiti bilo antagonistima histaminskih H₂ receptora (H₂RA) ili inhibitorima protonske pumpe (IPP). Upotreba H₂RA može sprečiti produkciju želudačne kiseline za 37–68 % preko 24 sata i standardne doze imaju umereni protektivni efekat kod pacijenata koji uzimaju ASA⁵. Inhibitori protonske pumpe smanjuju gastričnu sekreciju do 36 sati i kao H₂RA uspešno smanjuju GIK u odnosu na placebo. Nema randomizovanih studija koje direktno porede IPP i H₂RA kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima na ATT. Međutim, opservacione studije sugerišu da IPP redukuju GIK iz gornjih partija u većem stepenu od H₂RA uzrokovanog NSAID I ATT¹².

U studiji Raya i saradnika bazični rizik od gastroduodenalnog krvarenja vezano za Clop. je bilo 1.2 % godišnje i smanjivalo se za 50 % kod pacijenata kojima je propisan IPP⁹. U ovoj studiji, upotreba IPP je smanjivala apsolutni rizik od GIK za 2,8 % godišnje među pacijentima sa ≥3 faktora rizika za GIK. I u randomizovanoj studiji, pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima koji su uzimali obloženi ASA i bili randomizovani da primaju Clop.+omeprazol, imali su ređe GI događaje (npr. veliko i skriveno krvarenje, simptomatski gastroduodenalni ulkus ili erozije) u odnosu na pacijente koji su primali samo klopidoogrel¹⁴.

1.2.1.2. Metabolizam gastroprotektora i njihova interakcija sa ASA I TP

I pored mnogobrojnih istraživanja, interakcija između antisekretornih i antitrombocitnih lekova ostaje i da-

Ije kontroverzna. Postojala je zabrinutost da IPP mogu da interferiraju sa apsorpcijom i bioraspoloživostu ASA menjajući gastričnu kiselost. Male studije agregacije Tr kod pacijenata tretiranih malim dozama ASA (75–100 mg/dan) i istovremeno IPP pokazali su suprotne rezultate^{13, 15}. Upotreba IPP je preporučena za prevenciju gastrične ulceracije kod aspirinom tretiranih pacijenata koji su na visokom riziku od GIK.

Najviše podataka za interakciju odnosi se na klopido-grel, s obzirom da je on prolek koji se konvertuje u svoj aktivni metabolit kroz dva koraka u jetri, koji su zavisni od citohroma P450 (CYP) izoenzima, uključujući CYP3A4 i CYP2C19. Kao rezultat, efikasnost aktivne metaboličke formacije varira široko među individuuama i zavisna je (među drugim faktorima kao što su starost, dijabetični status i renalna funkcija) od genetskih varijacija koje utiču na CYP2C19 funkciju² i od uticaja svih lekova koji deluju na ovaj enzimski sistem.

Ranitidin slabo interaguje sa citohromom P-450, famotidin se i ne vezuje za citohrom P-450 i zato imaju nisku mogućnost da interaguje sa Clop.⁸. Cimetidin može kompetitivno da inhibira CYP2C19, tako da drugi H₂RA mogu biti bolji izbor kod pacijenata tretiranih klopido-grelom.

Najviše studija se bavilo interakcijom IPP i Clop. jer su farmakokinetike i farmakodinamske studije ex vivo, sugerisale da istovremena upotreba Clop. i PPI smanjuje antitrombocitne efekte Clop. Ova interakcija se zasniva na kompetitivnom antagonizmu za CYP2C19 izoenzim. Najjači dokazi za interakciju sa Clop. nađeni su kod omeprazola i esomeprazola koji su i najjači inhibitori CYP2C19 do najslabijeg – pantoprazola. Inhibitori protonske pumpe sa manjim CYP2C19 inhibitornim kapacitetom mogu predstavljati optimalniju opciju tretmana kod pacijenata koji zahtevaju primenu Clop. i IPP¹⁵. Ipak, opservacione studije i jedna randomizovana studija nisu pružile dobre dokaze da se ove razlike, nađene na “surogatu Tr”, prevode u značajne razlike u kliničkim ishodima.

Samo jedna randomizovana studija (COGENT) je dokazala da omeprazol redukuje GI događaje za 66 % kod pacijenata na Clop. i ASA bez uticaja na kardiovaskularne događaje, mada je stopa ishemijskih događaja bila vrlo niska i studija nije mogla da isključi relevantnu interakciju kod visoko rizičnih pacijenata.¹⁴

U nedostatku velikih randomizovanih studija, kontroverze postoje i dalje, tj. trenutno nema konkluzivnih kliničkih dokaza da koadministracija Clop. i IPP povećavaju rizik od ishemijskih događaja^{2, 3}. U svakom slučaju, koristi od izbegavanja ili minimiziranja krvarenja kod pacijenata sa visokim rizikom prevazilazi brigu od farmakokinetike interakcije.

Mada američka “Food and Drug Administration” nastavlja da upozorava protiv istovremene upotrebe omeprazola i Clop.¹⁶, jedna analiza PLATO trajala¹⁷ zaključila je da su pacijenti sa AKS koji uzimaju IPP na višem riziku od ishemijskih događaja bez obzira da li su bili randomizovani na Clop. ili ticagrelol (lek koji deluje nezavisno od sistema citohroma P450). Ovo zapažanje sugerise da su pacijenti koji su na terapiji IPP generalno bolesniji i na višem riziku za ishemijske događaje bez obzira na izbor

ATT. Upotreba drugih gastroprotektivnih lekova nije ublažila ove rizike.

Primena gastroprotektivne strategije, najznačajnije IPP, postala je široko usvojena i preporučena praksa kod pacijenata. Klinička odluka o istovremenoj upotrebi IPP i TP mora da izbalansira sveopšti rizik i koristi, razmatrajući i kardiovaskularne i GI komplikacije. Veličina rizika može da varira među pacijentima, bazirano na njihovoj istoriji i kliničkim karakteristikama, kao i veličina koristi. U vodičima se navodi: IPP (poželjno ne omeprazol) u kombinaciji sa DATT je preporučena da smanje GIK kod pacijenata sa istorijom GI hemoragije ili peptičkog ulkusa, i IPP su prikladni za pacijente sa multiplim faktorima rizika za GIK (infekcija sa H. Pylori, preko 65 g, istovremena upotreba antikoagulanasa ili steroida) (nivo dokaza IA klasa)^{2, 8, 18}.

Rutinska upotreba bilo IPP ili H₂RA nije preporučena za pacijente sa nižim rizikom od GI krvarenja iz gornjih partija, koji imaju mnogo manje koristi od profilaktičke terapije⁸. Antagonisti H₂ receptora mogu biti razumna alternativa kod bolesnika na niskom riziku za GIK i kod onih koji ne zahtevaju IPP za refraktornu gastroezofagealnu refluksnu bolest.

1.2.2. Prasugrel

Prasugrel je novi tienopiridinski derivat sa brzim početkom i postojanom inhibicijom agregacije Tr i to u većem stepenu od standardnih i visokih doza klopido-grela. U TRION-TIMI-38 studiji kod pacijenata sa AKS i planiranom PCI, prasugrel je smanjivao velike cerebrovaskularne događaje u poređenju sa Clop. i za oko 50 % smanjivao “in stent” trombozu, ali povećavao velika krvarenja od 1.8 na 2.4 % i fatalna krvarenja sa 0.1 na 0.4 %^{8, 19}. Veća Tr inhibicija dolazi po ceni više incidence ozbiljnog krvarenja, posebno u podgrupi pacijenata koji su stariji od 75 godina, i onih koji su imali CVI ili TIA i imaju telesnu težinu manju od 60 kg. Prasugrel je takođe prolek, koji zahteva delimičnu biotransformaciju do aktivnih metabolita pomoću citohroma P-450, uključujući CYP3A izoformu, CYP2C9 i CYP2C19.

Ipak, nasuprot klopido-grelu, izgleda da odgovor na prasugrel nije značajno pogođen inhibitorima CYP-a, tj. IPP ne smanjuju antitrombocitne efekte prasugrela i stoga je relativno sigurna upotreba ovih lekova zajedno².

Aktuelne preporuke za prasugrel kažu da ga ne treba koristiti kod pacijenata sa aktivnim patološkim krvarenjem, kao što je iz peptičkog ulkusa ili sa istorijom TIA ili CVI ili kod bolesnika kod kojih postoji visok rizik od životno ugrožavajućeg krvarenja.

1.2.3. Tikagrelol

Pripada novoj klasi lekova koji bez biotransformacije reverzibilno inhibira P2Y₁₂ receptore, antagonizujući aktivaciju Tr. U poređenju sa klopido-grelom u “PLATElet inhibition and patient Outcomes” (PLATO) studiji smanjivao je primarni ishod od vaskularne smrti, IM, ili CVI, bez značajne razlike u velikim krvarenjima (11.2 i 11.6 %), ali sa povećanim rizikom od minornih krvarenja i krvarenja nezvezano za CABG (3.8 na 4.5 %)¹⁶.

2. Antikoagulantna terapija

Antikoagulansi, kao i TP, ne izazivaju direktna oštećenja mukoze GI trakta, već mogu pospešivati krvarenje iz prisutnih lezija i takođe otežavati kontrolu već postojećeg GIK.

Rizik od GIK udruženog sa heparinom nije jasan. Ne-fractionisani heparin (UFH) ima uzan terapijski prozor, zahteva čest monitoring a-PTT sa optimalnim ciljnim nivoom od 50–75 s. Pri višem a-PTT veći je rizik za krvareće komplikacije, bez dalje antitrombotske koristi. Sa pogoršanjem bubrežne funkcije postoji rastući rizik od krvarenja sa UFH, slično sa LMWH. U svakodnevnoj praksi incidenca GIK udruženog sa kombinovanom terapijom (ASA, Clop. i enoxaparin) je procenjena na oko 2.7 %. Prethodni peptički ulkus ili kardiogeni šok su bili značajni nezavisni faktori rizika. Istovremena primena IPP značajno redukuje rizik^{5,20–22}.

Aktuelni NSTEMI vodiči preporučuju antikoagulanse i DATT (ASA i P2Y₁₂ inhibitorom) kao tretman prve linije tokom inicijalne faze AKS. Trajanje primene antikoagulanasa je ograničeno na akutnu fazu, dok se DATT nastavlja duže².

2.1. Fondaparin

Studija OASIS-5¹⁶ upoređivala je antikoagulantni efekat fondaparina i enoxaparina na 20,078 pacijenata sa NSTEMI AKS. Mada su stope smrtnosti, IM i refraktorne ishemije posle 9 dana bile slične u obe grupe, fondaparin grupa je imala značajno (skoro 50 %) nižu stopu krvarenja posle 30 dana i posledično manje latelnog ishoda u tom periodu. Međutim, pacijenti koji su primili fondaparin, a idu na PCI imali su 3x veću stopu tromboze u toku intervencije.

Ipak, za sada, u preporukama fondaparin je predložen za pacijente kod kojih se planira konzervativna strategija, pogotovu ako se čini da je rizik krvarenja veliki.

2.2. Bivalirudin

Bivalirudin je sintetski direktni inhibitor trombina, a takođe inhibira i Tr. U ACUITY trajalu na preko 13.000 pacijenata bilo je manje major i minor krvarenja povezanih sa CABG i nevezano od njega, kao i manje potrebe za transfuzijama krvi sa bivalirudinom, čineći bivalirudin kao monoterapiju vrlo atraktivnom opcijom kod pacijenata sa AKS i ST-segmentom elevacije ili bez nje koji idu na PCI^{2, 3, 16}.

Studija ISAR-REACT¹⁶, kod pacijenata već prethodno tretiranih aspirinom i klopogrelom, pokazala je sličnu stopu ishemije bez obzira na primenu bivalirudina, sa značajno nižim stopama krvarenja u bivalirudinskoj grupi.

3. Kombinovanje antikoagulantne i ATT

Prilično velik broj pacijenata (6–8 %) sa AKS ima indikaciju za “long term” oralnu AKT sa antagonistima vitamina K (VKA) iz različitih razloga: atrijalna fibrilacija (AF), mehaničke valvule, ili venski tromboembolizam. Tretman ovakvih pacijenata je uvek izazov jer prekidanje VKA može izložiti pacijenta povećanom riziku od tromboembolijskih epizoda. Intervencije kao što su angiografija, PCI ili CABG mogu biti otežane ili nemoguće da se izvedu pod punim antikoagulantnim efektom VKA. I

konačno, upotreba dvojne (ASA ili Clop+VKA) ili trojne (DATT+VKA) terapije je udružena sa 3–4x češćim velikim krvarećim komplikacijama²², što vodi i u lošiju prognozu sa oko 5x većim mortalitetom posle IM^{18, 23, 24}. Zaključak iz istraživanja Lip-a i saradnika²⁴ na 11.000 pacijenata je pokazala da je viši rizik od krvarenja evidentan odmah sa trojnom terapijom posle AKS/PCI kod pacijenata sa AF (u porednju sa VKA+ jedan antitrombotični lek). Rizik od krvarenja lako opada vremenom, ali postoji kontinuirano povišen rizik udružen sa dugotrajnom ATT, te je zaključak da nema sigurnog terapijskog prozora i da ATT treba propisati samo posle procene krvarećeg rizika kod pacijenta. U studiji Abrahama N. i saradnika⁶ na preko 70.000 starijih pacijenata (sa prosekom godina 72) sa kombinovanom antitrombotičnom terapijom (trojna ili ASA + antiokagulans) je kod svih strategija bio povećan rizik od krvarenja iz gornjeg GI trakta 40–60 % i 10–20 % donjeg trakta, kao i česta hemodinamska nestabilnost i potreba za transfuzijama.

Sadašnji ekspertski stavovi (nivo dokaza C) su bazirani na malim studijama, koje su većinom uključivale pacijente tetirane PCI implantacijom stenta. Preporuka je da se u akutnom stanju može prekinuti VKA terapija i dati ATT i antikoagulans kako je preporučeno ako je INR <2. Ako je potrebno duže dati VKA u kombinaciji sa Clop. i/ili niskom dozom ASA, potreban je pažljiv monitoring INR-a, sa ciljnim vrednostima 2–2.5. Trojna terapija bi trebalo da bude što je moguće kraća, zavisno od kliničkih karakteristika, implantacije “bare metal stent” (BMS) ili “drug eluting stent” (DES) i ishemijskog i krvarećeg rizika².

Evropsko udruženje kardiologa je objavilo “Recommendations for Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Atrial Fibrillation”²¹, koje preporučuje: smanjenje intenziteta antikoagulantnog efekta (INR između 2.0 i 2.5), upotrebu niskih doza ASA i izbegavanje DES kod pacijenata sa velikim rizikom za krvarenje. Takođe preporučuju potentniji pristup u AKS, koji nije neophodan dugotrajno, tj. kratku upotrebu DATT (1 mesec) kod elektivnog stenta sa BMS kod pacijenata na VKA. A kod visoko rizičnih pacijenata savetuju DATT još 3–6 meseci za DES.

Pošto je oko 50 % spontanih krvarenja GI, preporučena je gastrična protekcija sa IPP. Postoje dokazi da IPP mogu da ubrzaju apsorpciju varfarina, i time pojačavaju antikoagulantnost, rezultujući u povišenom INR i riziku krvarenja. S druge strane, VKA se uglavnom metabolizuju preko CYP2C9, te IPP uz inhibiciju CYP2C19 mogu dodatno blago inhibirati i CYP2C9 aktivnost¹⁵. Za sada se preporučuju pažljiv monitoring pacijenata na istovremenoj terapiji VKA i PPI, sa čestim merenjem INR kad tretman sa IPP počinje ili se završava^{15, 25}.

Noviji oralni antikoagulantni lekovi su za sada u studijama sa AKS pokazali viši rizik od značajnog krvarenja (osim veoma niske doze rivaroxabana), te za sada nisu u preporukama za AKS tretman.

4. Terapija akutnog GI krvarenja

Klinički značaj krvarenja dugo je bio umanjivan zbog mogućnosti primene transfuzije krvi i hemostatskih

agenasa, pa se krvarenje često doživljavalo samo kao neprijatni događaj, koji produžuje trajanje hospitalizacije i troškove, ali nejasno utiče na preživljavanje. Tek skoro je prepoznato da je veliko krvarenje udruženo sa posledično povećanim kasnim mortalitetom, potencijalno negirajući dugoročne koristi od AKS tretmana¹.

Jedna mogućnost za objašnjenje odnosa krvarenja sa neželjenim ishodima u rutinskoj praksi je da prepoznati prediktori krvarenja imaju veliko preklapanje sa prediktorima ishemijskih događaja; krvarenje deluje kao marker za povećan ishemijski rizik i u nekim slučajevima doprinosi smrti. Druga mogućnost je da krvarenje ima direktne štetne posledice i takođe stavlja u optičaj brojne adaptivne promene, koji dalje sami vode do neželjenog ishoda. Posledice krvarenja uključuju hipotenziju, šok i time pogoršanje ishemije, zatim anemiju koja vodi smanjenju dopremanja kiseonika i potrebu za transfuzijom krvi. Vrlo često u akutnom krvarenju je potreban prekid ATT i/ili AKT, što doprinosi trombozi stenta i drugim neželjenim ishemijskim događajima. Eksperimentalni podaci sugerisu da se nivo Hg <70 g/L toleriše ne izazivajući miokardnu ishemiju, osim ako ne postoji opstruktivna koronarna bolest^{18, 26}.

Pacijenta sa akutnim krvarenjem bi trebalo odmah evaluirati. Pre daljih dijagnostičkih i terapijskih mera potrebna je resuscitacija, uključujući stabilizaciju krvnog pritiska i nadoknadu intravaskularnog volumena. Korigovanje koagulopatije je neophodno samo kod pacijenata na antikoagulantima. Postoje dokazi od Baradariana i saradnika⁵ da intenzivna resuscitacija i intervencije sa agresivnom korekcijom koagulopatije do u proseku INR-1,8 mogu redukovati IM i MRT. Postizanje INR od ≥1.5 može služiti kao ciljni prag za korekciju koagulopatije pri inicijalnoj resuscitaciji, ali ne sme da odlaže hemostatsku terapiju. Skorija konsenzus konferencija je sugerisala da endoskopska terapija može sigurno da se sprovede sa povišenim INR dok god nije iznad terapijskih granica (npr. INR > 2.5), jer se tako ne odlaže koristi od rane endoskopske intervencije¹⁸.

U odnosu na krvarenje, generalni vodiči ne postoje. Preporuke za NSTEMI kažu da u slučaju velikog krvarenja koje se ne može kontrolisati lokalnim tretmanom, ako mora da se prekine DATT, nema alternativne terapije sa dokazanom efikasnošću koja se može preporučiti kao zamena. U skorijoj analizi Casella G. i saradnika pokazano je da je u stvarnoj praksi svim pacijentima sa intrakranijalnim krvarenjem i 76 % subjekata sa neintrakranijalnim velikim krvarenjem izbacivan najmanje jedan antitrombotični lek u vreme krvarenja¹. Prekid antitrombotične terapije u cilju smanjenja postojećeg krvarenja je važan uzrok novih ishemijskih događaja. Takođe, lekari nerado šalju pacijente koji krvare na intervencije (angiografiju i PCI) ili ih otpuštaju sa ATT ili drugim potrebnim lekovima¹. Kliničari moraju da odvagaju dotične rizike u odnosu na prisutno krvarenje, redukciju doze, ili privremeno prekidanje antitrombotika, i kad god je moguće, da brzo nastave inicijalnu antitrombotičnu terapiju, zavisno od mogućnosti tretiranja krvarenja (npr. kompresibilni nasuprot nekompresibilnom mestu krvarenja). Antitrombotičnu terapiju bi uglavnom trebalo prekinuti ako krvarenje vodi u hipotenziju ili ako

je životno ugrožavajuće i nekontrolisano. Ovo bi trebalo biti praćeno hemodinamskom potporom, nadoknadom volumena i vazopresornom terapijom ako je potrebno.

Nastavak niskomolekularnog heparina je uglavnom podržan kod umerenog krvarenja, mada za to nema dokaza efikasnosti², ali ponekad kod masivnog GI krvarenja i ta vrsta terapije postaje kontraindikovana.

Transfuzija pune krvi ili eritrocita može biti jednostavna i krajnja solucija da se tretira veliko krvarenje, jer brzo kompenzuje gubitak volumena udruženog sa krvarećim događajem i kao takva je indikovana kad je krvarenje udruženo sa hemodinamskom nestabilnošću ili šokom. Međutim, kad je krvarenje manje ozbiljno i hemodinamski uslovi ostaju stabilni, efekat transfuzije na mortalitet je u najboljem slučaju neutralan. Čak i kod starijih pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, transfuzija nema pozitivan efekat na ishod¹⁸. Dalje, uprkos velikom krvarenju kad je smanjenje Hg od 50 g/L, transfuzija krvi je udružena sa povećanim mortalitetom, a gubitak krvi do Hct- 25 % može biti dobro tolerisan. Postoje mnogi potencijalni mehanizmi za štetni efekat transfuzija, uključujući trombocitnu aktivaciju i agregaciju, smanjen kapacitet dopremanja kiseonika i azot monoksida. Generalno, strategija restriktivne transfuzije je udružena sa trendom smanjenog mortaliteta, IM i srčane insuficijencije^{18, 26}. Nasuprot tome, kod pacijenata sa koronarnom bolešću, nije preporučena česta liberalna upotreba transfuzije krvi da održi ranije vrednosti Hg ako nema otvorenog krvarenja i ako je HCT >25 % ili Hg >80 g/L².

Ipak, prevencija krvarenja ostaje najbolja opcija (mogućnost) i uvek je treba imati u vidu kad se bira antitrombotična strategija za PCI. Pri donošenju odluka neophodno je razmatranje individualnog pacijentovog profila rizika za krvarenje i ishemiju, posebno kod pacijenata na visokom riziku za krvarenje, i to na osnovu jednostavnih kliničkih bazičnih karakteristika ili koristeći rizik *score*ve.

Gugliano i Braunwald su objavili kratke preporuke za kliničare o upotrebi antitrombotične terapije sa ciljem da se minimalizira rizik krvarenja:²⁶

1. Koristiti minimalne efektivne doze ili prilagođavati doze antitrombotičnih lekova, kad je potrebno, prema telesnoj težini, godinama i bubrežnoj funkciji.

2. Upotrebljavati najkaraće moguće trajanja tretmana. Kao primer, DATT (ASA i Clop.) je preporučena 1 mesec posle BMS kod stabilnih pacijenata i 6–12 meseci posle AKS (bez obzira na stent) i posle implantacije DES (bez obzira na kliničku dijagnozu). Nastavljanje DATT preko ovih intervala treba razmatrati pre kao izuzetak nego kao pravilo.

3. Izbor lekova: Preferirati atrombotične agense koji su u randomizovanim studijama pokazali manje krvarenja dok održavaju antiishemijsku efikasnost, posebno one sa kojima je smanjenje krvarenja bilo udruženo sa smanjenjem mortaliteta ili poboljšanjem kliničkih ishoda (npr. bivalirudin, fondaparin).

4. Minimizirati istovremenu upotrebu drugih lekova koji uzrokuju krvarenje (npr. NSAIL).

5. Upotrebljavati lekove koji štite od krvarenja (npr. inhibitore protonske pumpe) kod pacijenata na visokom riziku za GI krvarenje.

Literatura

1. Casella G, Pasquale G, Visconti LO, and on behalf of the MANTRA Investigators- Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTiThRombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2013;2:27–34.
2. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al.; for The Task Force for the management of acute coronary syndromes (AKS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; for The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
4. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123:1108–1115.
5. Sung J. Gastrointestinal bleeding. Antiplatelets and anticoagulants. U knjizi: Gastrointestinal bleeding. Urednici: Sung J, Kuipers E, Barkun J. Wiley-Blackwell, 2012:29–39.
6. Abraham N, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of Lower and Upper Gastrointestinal Bleeding, Transfusions, and Hospitalizations With Complex Antithrombotic Therapy in Elderly Patients. *Circulation* 2013;128:1869–1877.
7. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226–2232.
8. Abraham N, Hlatky M, Antman E et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.
9. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337–345.
10. Ng FH, Chan P, Kwanching CP, et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol* 2008;43:679–686.
11. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:865–871.
12. Ng FH¹, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008;77:173–177.
13. Moukarbel G and Bhat DL. Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibition: Clinician Update. *Circulation* 2012;125:375–380.
14. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363: 1909–1917.
15. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013; 34:1708–1715.
16. Singh D, Gupta K, Vacek JL. Anticoagulation and antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Clev Clin J Med* 2014;81:103–114.
17. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125:978–986.
18. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1854–1864.
19. Kohli P, Udell JA, Murphy SA, et al. Discharge aspirin dose and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel: an analysis from the TRITON-TIMI 38 study (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:225–232.
20. Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, et al. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1–10.
21. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary stenting. *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
22. Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *J R Soc Med Sh Reps* 2013 4:1–6.
23. Lamberts M, Bjerring Olesen J, Ruwald MH, et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2012;126:1185–1193.
24. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13:723–746.
25. Verheug F. Antithrombotic Therapy During and After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2013;128:2058–2061.
26. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2127–2039.

Abstract

Antitrombotic therapy in patients with acute gastrointestinal bleeding

Ružica Janković-Tomašević¹, Emina Dimitrijević¹, Svetlana Apostolović¹, Danijela Đorđević Radojković¹, Gordana Petrović², Svetlana Petrović Nagorni¹, Vesna Atanasković¹, Dragana Stanojević¹, Miodrag Damjanović¹, Vesna Mitić¹

¹ Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis, ² Clinic for gastroenterology, Clinical Center Nis

Modern therapy of acute coronary syndrome (ACS) involves the use of aggressive antithrombotic therapy, which today means routine involvement of dual antiplatelet therapy, anticoagulation therapy, and periodically the implementation of GP IIb/IIIa receptor inhibitors. However, this aggressive treatment, effective in reduction of ischemic events, leads to increased risk of bleeding complications, having a significant impact in terms of prognosis and cost of treatment. Almost half of spontaneous bleeds are gastrointestinal bleeding (GIB). Treatment of ACS that is usually associated with GIB is antiplatelet (ATT), and to lesser extent anticoagulation (ACT). There are no general recommendations for GIB which occurs in ACS, and the treatment is only empirically. The best option is GIB prevention, which could be, to a large extent, achieved by simultaneous gastroprotectors application, mainly proton pump inhibitors, in high risk patients. Factors for the highest risk for GI bleeding in ACS patients include history of GIB or peptic ulcer and presence of multiple risk factors, such as infection with *H. pylori*, age over 65 years, concomitant use of anticoagulants or steroids.

Key words: antitrombotic drugs, gastrointestinal bleeding

Terapija srčane insuficijencije u akutnom koronarnom sindromu

Lazar Todorovic, Vesna Atanasković, Vesna Mitić, Svetlana Petrović Nagorni, Ružica Tomašević, Sonja Dakić, Dragana Stanojević

Klinički centar Niš, Klinika za kardiovaskularne bolesti Niš

Sažetak

Srčana insuficijencija predstavlja klinički sindrom do koga dovode različita oboljenja, a koji se karakteriše nesposobnošću srca da pumpa adekvatnu količinu krvi shodno potrebama organa i tkiva, u miru i naporu, i pored normalnog priliva krvi u srce.

Srčana insuficijencija se javlja kao jedna od češćih komplikacija kod akutnih koronarnih sindroma. Disfunkcija leve komore je jedan od navažnijih predikatora preživljavanja kod bolesnika sa koronarnom bolešću i ukazuje na lošu kratkorčnu i dugoročnu prognozu. U kom stepenu će ovi poremećaji biti ispoljeni zavisi od veličine nekroze i stanja preostalog dela miokarda. Na osnovu kliničkih karakteristika Killip je srčanu insuficijenciju kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda svrstao u 4 klase.

Srčana insuficijencija koja se javlja u akutnom infarktu miokarda leči se na sličan način kao i srčana insuficijencija drugog uzroka, uz poštovanje izvesnih specifičnosti koje su uslovljene patofiziološkom slikom nekroze i procesom remodelovanja leve komore. Brz oporavak srčane funkcije se vidi kod rane revaskularizacije arterije koja je dovela do infarkta perkutanom koronarnom intervencijom ili trombolizom. U zavisnosti od stepena izraženosti srčane insuficijencije sledi terapijski medikamentni pristup. Nječešće se koriste sledeće grupe medikamenata: diuretici, vazodilatatori, inotropni lekovi (noradrenalin, dobutamin, dopamin i inhibitori fosfodiesteraze i ređe glikozidi digitalisa).

Ključne reči: Ključne reči: akutni koronarni sindrom, srčana insuficijencija i terapija

Uvod

Srčana insuficijencija predstavlja klinički sindrom do koga dovode različita oboljenja, a karakteriše se nesposobnošću srca da pumpa adekvatnu količinu krvi shodno potrebama organa i tkiva, u miru i naporu, i pored normalnog priliva krvi u srce. Kao jedna od češćih komplikacija akutnog koronarnog sindroma javlja se srčana insuficijencija.

Prema mehanizmima nastanka, srčana insuficijencija može biti uzrokovana oštećenjem miokarda (infarktom miokarda), disfunkcijom drugih srčanih struktura (valvula), cirkulacijskim poremećajima (volumensko opterećenje srca u sklopu bolesti jetre i bubrega). U odnosu na anatomska lokalizaciju, insuficijencija srca može biti insuficijencija levog i insuficijencija desnog srca, koja se uglavnom manifestuje sindromom kongestije plućnih vena ili sistemske kongestije. Termini ne moraju ukazivati na to koja je komora više oštećena.

Brz oporavak komorske funkcije se vidi kod rane revaskularizacije arterije koja je dovela do infarkta, perkutanom koronarnom intervencijom ili trombolizom. Faktori koji dovode do srčane insuficijencije nakon infarkta miokarda su veličina infarktne zone, remodelovanje srca i prisustvo komplikacija. Srčana insuficijencija može biti posle-

dica upornih aritmija ili mehaničkih komplikacija infarkta.

Postavljanje kliničke dijagnoze srčane insuficijencije tokom akutnog koronarnog sindroma zasniva se na pojavi simptoma kao što je dispneja, sinusna tahikardija, ritam galopa, pukoti na plućima, kao i ehokardiografskim pregledom koji ukazuje na dilataciju leve komore i sniženu ejekcionu frakciju. Prisustvo Q zubca na prednjem zidu na elektrokardiogramu, kao i bloka leve grane kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca često dobro korelira sa smanjenom ejekcionom frakcijom. Disfunkcija leve komore je najjači prediktor mortaliteta AKS i ukazuje na lošu kratkoročnu i dugoročnu prognozu.

Mehanizmi odgovorni za disfunkciju leve komore u akutnoj fazi su gubitak miokardnog tkiva i remodelovanje, ishemijska disfunkcija (ošamućeni miokard), pretkomorske i komorske aritmije i valvularne disfunkcije (postojeće ili novonastale). Često postoji i sistolna i diastolna disfunkcija. Kada dođe do oštećenja kardiomiocita i arteroskeleta u zavisnosti od njegovog stepena, srčana insuficijencija može da se razvije na kratko vreme (tokom dana, nedelja) ili posle dužeg vremena (meseca, godine). Faktori koji dovode do srčane insuficijencije nakon infarkta miokarda su veličina infarktne zone, remodelovanje srca i prisustvo komplikacija.

Prva pojava koja se javlja kod subokluzije ili okluzije

koronarne arterije u akutnom koronarnom sindromu je prestanak kontrakcije dela miokarda (akineza kod nekroze miokarda), prestanak relaksacije istog segmenta sa istovremenim komlijanse LK. Svi ti poremećaji uzrokuju hemodinamske promene koje se u krajnjem stadijumu manifestuju povećanjem enddiastolnog pritiska, plućnom kongestijom i istovremeno smanjenje udarnog volumena i arterijskog pritiska. To dovodi do hiperperfuzije svih organa i tkiva, mozga, srca i periferije. U kom stepenu će ovi poremećaji biti ispoljeni zavisi od stepena ishemije i veličine, nekroze, kao i stanje preostalog zdravog dela miokarda.

Mala zona nekroze miokarda, kao i kratkotrajna ishemija biće praćena prolaznim smanjenjem funkcije miokarda koja se neće klinički manifestovati. Ovi bolesnici pripadaju I grupi po Killipovoj klasifikaciji (oko 50 % pacijenata sa akutnim infarktom miokarda). Killip i Kernal su na osnovu kliničkih karakteristika srčanu insuficijenciju svrstali u 4 klase u akutnom infarktu miokarda.

Tabela 1. Killipova klasifikacija SI u AIM

KLASA	KLINIČKE KARAKTERISTIKE	SMRTNOST (%)
KILLIP I	Bez znakova srčane slabosti	6 %
KILLIP II	Plućna kongestija, S3 galop, povišen jugularni venski pritisak	13 %
KILLIP III	Plućni edem	38 %
KILLIP IV	Kardiogeni šok	81 %

Nekroza miokarda leve komore veća od 20 % praćena je znacima srčane insuficijencije jer zdrav deo miokarda nije u stanju da nadoknadi prestanak funkcije oštećenog miokarda (Killip II). Ukoliko je nekrozom oštećeno više od 30 % miokarda, utoliko su više izraženi znaci srčane insuficijencije, edem pluća (Killip III), a pri nekrozi koja zahvata više od 40 % miokarda se ispoljava najteži stepen srčane insuficijencije, kardiogeni šok (Killip IV). Kardiogeni šok se karakteriše značajnom perzistirajućom hipotenzijom, dužom od 30 minuta, sa sistolnim pritiskom ispod 80 mmHg, smanjenjem cardiac indeksa ($< 1,8 \text{ l/min/m}^2$) u prisustvu povišenog plućnog kapilarnog pritiska ($> 18 \text{ mmHg}$). Kardiogeni šok je najčešći uzrok smrtnosti bolesnika sa AKS i javlja se u 5–10 % bolesnika. Tridesetdnevna smrtnost ovih bolesnika je 58 % (GUSTO I). Prognozu poboljšava ugrentna koronografija sa perkutanom koronarnom intervencijom.

Smanjena funkcija srca u akutnom koronarnom sindromu ima poseban odnos sa ishemijom jer jedno drugo podržava – uzrokuje. Išemija miokarda smanjuje srčanu funkciju, a smanjenje srčane funkcije ishemiju. Zbog toga u akutnom infarktu miokarda smanjena srčana funkcija može da potencira ishemiju, a ishemija potencira srčanu insuficijenciju. Ovaj začarani krug može da se prekine istovremenim lečenjem oba poremećaja.

Kod izrazito promenjene funkcije miokarda radi adekvatne terapije neophodan je hemodinamski monitoring primenom Swan-Ganzove kateterizacije desnog srca. To je invazivna metoda pomoću koje je moguće registrovati pritiske u desnom srcu, ali istovremeno steći kompletan uvid u funkciju levog srca putem „wedge“

pritiska – pritisak koji se registruje uglavljivanjem katetera u kapilare plućne cirkulacije čime se meri posebno pritisak u levoj pretkomori, odnosno posredno pritisak u levoj komori na kraju diastole (enddiastolni pritisak).

Na osnovu hemodinamskih parametara napravljena je Forresterova klasifikacija.

Hemodinamski monitoring je naročito važan pri lečenju najteže forme srčane insuficijencije u akutnim koronarnim sindromima (kardiogeni šok) ili su najvažniji znaci hipotenzija, sistolni pritisak niži od 90 mmHg, poremećaj senzorijskog, dispneja, ortopneja, hladna periferija, oligurija do anurije.

Određivanje minutnog volumena i kardijalnog indeksa termodilucionom metodom je još jedna prednost mikrokaterizacije desnog srca. Srčani indeks niži od $1,8 \text{ l/min/m}^2$ je uvek loš prognostički znak, posebno kada je udružen sa pritiskom u plućnim kapilarima većim od 18 mmHg.

Hemodinamskim monitoringom se može dobiti potpuni uvid u hemodinamsku situaciju, što kliničkim pregledom često nije moguće kod ovih najtežih bolesnika. Ovo je važno zbog primene optimalne terapije, kao i odgovora na primenjenu terapiju praćenjem ovih parametara.

Kardiogeni šok se češće javlja kod starijih osoba, dijabetičara, „velikog infarkta“, kao i osoba sa već preležanim infarktom miokarda.

Lečenje kardiogenog šoka

Pre započinjanja medikamentne terapije neophodno je postaviti intraaortnu balon pumpu kod svakog bolesnika u šoku (ASS/AHA klasa 1). Kontrapulsatori su specijalne pumpe pomoću kojih se naduvava balon postavljen na vrhu intra-aortnog katetera tako da u toku diastole balon biva napumpan, a u toku sistole srca biva ispušan. Kateter sa balonom se uvuče u aortu preko femoralne arterije tako da se balon postavi u početni deo ascendentne aorte.

Tokom funkcionisanja pumpe srce u sistoli ima rasterećenje, jer se oslobađa prolaz krvi u descendentnu aortu, dok u diastoli srca balon sprečava oticanje krvi prema periferiji, tako da se koronarne arterije bolje pune, a mozak dobija veću količinu krvi. Hemodinamski doprinos ove pomoćne pumpe je jako značajan, a u praksi se pokazao korisnim, tako da bolesnici sa kardiogenim šokom mogu spasiti kada se na nekoliko dana drže na kontrapulsatoru.

Pri zbrinjavanju kardiogenog šoka koji prati akutni infarkt miokarda, treba prvo pacijenta hemodinamski stabilizovati, lekovima, mehaničkom cirkulatornom potporom ili hitnom revaskularizacijom putem PCI ili CABG. Lekovi za lečenje kardiogenog šoka koji prati akutni infarkt miokarda su antitrombocitni lekovi, infuzioni rastvori, vazopresori, inotropi. Antitrombocitne lekove rutinski kod bolesnika sa STEMI, iako nekad treba odložiti primenu klopidozola kod potrebe za hitnu hiruršku revaskularizaciju. Medikamentna terapija se sastoji pre svega od inotropnih lekova, (beta adrenergičnih agonista), dopamina ili dobutamina. Zbog njihovih neželjenih dejstava potrebno je početi sa manjim dozama uz invazivni hemodinamski monitoring. Doze dopamina postepeno povećavati od 3 mg/kg/min do maksimalne doze od 30 mg/kg/min . Dobutamin započeti sa $2,5 \text{ mg/kg/}$

Tabela 2. Forresterova klasifikacija SI u AIM

KLASA	PCWP(mmHg)	CI (l/min/m ²)	Kliničke karakteristike	Smrtnost
FORRESTER I	<18	>2,2	Optimalan hemodinamski status	3 %
FORRESTER II	>18	>2,2	Hipovolemija	9 %
FORRESTER III	<18	<2,2	Kongestija	23 %
FORRESTER IV	>18	<2,2	Kardiogeni šok	51 %

min. i povećavati do 30 mg/kg/min. Međutim, i jedni i drugi ne dovode do poboljšanja simptoma i mogu dovesti do smanjenog preživljavanja. Nedavno urađena randomizovana studija upotrebljavala je noradrenalin i dopamin kod bolesnika sa šokom i sa više neželjenih događaja (aritmije). Dakle, kada je krvni pritisak nizak, prvi lek izbora treba da bude noradrenalin. Treba koristiti najmanje moguće doze i titirati dok sistolni pritisak ne postigne 80 mmHg. Potom, zbog njegovog B2 adrenergičkog efekta može se dati dobutamin radi popravljivanja kontraktilnosti.

Lečenje srčane insuficijencije u AIM

Mnogi bolesnici sa akutnom srčanom insuficijencijom imaju kliničke i laboratorijske znake akutnog koronarnog sindroma. Približno 15 % bolesnika sa AKS imaju i simptome i znake srčane insuficijencije. Procena kliničkog stanja bolesnika, detaljna anamneza i fizikalni pregled sa procenom hemodinamskog statusa bolesnika. Komorbiditeti poput infekcije, dijabetesa, bolesti pluća, hronične bubrežne insuficijencije, anemija, često imaju udela u kliničkoj slici. Prvo je potrebna oksigenoterapija, posebno kod hipoksemičnih bolesnika sa ciljem da se postigne saturacija arterijske krvi veća od 95 % i 90 % kod bolesnika sa HOBP. Saturacija O₂ se prati preko pulsnog oksimetra. Neinvazivna ventilacija podrazumeva sve vrste ventilacije kod kojih se koristi maska. Neinvazivna ventilacija popravljiva funkciju leve komore smanjujući otpor srčanom radu.

Kod bolesnika koji su hipotenzivni i posebno kod bolesnika sa inferiornim infarktom i infarktom desne komore treba pokušati sa nadoknadom volumena, sa ciljem da se poveća dijasolno opterećenje (preload) i minutni volumen desne komore.

Kod bolesnika sa bolovima u grudima i koji su disipnoični koristi se morfijum u intravenskom bolusu i u dozi od 2,5 do 5 mg.

DIURETICI su lekovi prvog reda u zbrinjavanju bolesnika sa inicijalnim znacima srčane insuficijencije (Killip II). Njegovo dejstvo se odvija preko redukcije pritiska predopterećenja (preload) leve i desne komore, kao i smanjenje periferne vaskularne rezistencije, čime se postiže povećanje udarnog volumena i ublažavanje efekata kongestije i poboljšanja plućne komplijanse. U akutnom infarktu diuretici Henleove petlje (furosemid) se primenjuju parenteralno, gde u većini slučajeva dilatiraju pulmonalne sistemske vene smanjujući na taj način pritisak punjenja levog i desnog srca. Postoje podaci da primena diuretika kod nekih bolesnika sa srčanom insuficijencijom u infarktu miokarda može da izazove prolazno povećanje perifernog vaskularnog otpora i pritiska punjenja, što se dovodi u vezu sa poremećajem

sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kao i nadražaja simpatikusa. Koji će efekat prevladati zavisi od neurohumoralnog statusa bolesnika i od primenjene doze. Istraživanja su pokazala da se najbolji efekat zapaža nakon 2 sata od primenjene doze.

Ako postoji hipotenzija, treba je brzo lečiti da bi se sprečila dalja dekompenzacija.

Ako se ne mogu primeniti VAZODILATATORI koji mogu dati brojne povoljne efekte u akutnom infarktu miokarda, venodilatacijom se smanjuju venski priliv i kongestija pluća. Dilatacijom arteriola smanjuje se periferni otpor uzrokujući povećanje udarnog i minutnog volumena. Smanjenje preloada i smanjenje volumena leve komore smanjuju potrebu za kiseonikom i popravljaju perfuziju subendokardnih delova miokarda, kao i dijasolnu komplijansu.

Od venskih dilatatora koristi se nitroglicerina u parenteralnom obliku, intravenski. Bolesnicima sa sistolnim pritiskom manjim od 100 mmHg i srčanom frekvencom preko 100/min. ne treba ordinirati nitroglicerinsku infuziju. Kod hipertenzivnih bolesnika u akutnom infarktu nitroglicerina treba dati u dozi koja će da smanji srednji pritisak za 30 mmHg. Kod normotenzivnih bolesnika srednji pritisak ne treba da bude manji od 90 mmHg.

Natrijum nitroprusid se takođe može primeniti u AIM u infuziji, doza treba da bude 5–10 mikrograma/min. sa povećanjem doze svakih 5 do 10 minuta za 10 mikrograma/min.

ACE inhibitori se primenjuju zbog smanjenja perifernog otpora, poboljšanja anaerobnog metabolizma, smanjenja aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, smanjenja količine cirkulišućeg noradrenalina, usporenja srčane frekvence i smanjenja hipertrofije leve komore i intersticijske fibroze. Delujući na arteriole i venule, ACE inhibitori ublažavaju proces remodelovanja, povećavaju preživljavanje i mogu se dati u ranoj fazi ako nema hipotenzije, hipovolemije i poremećaja bubrežne funkcije.

Antagonisti aldosterona su indikovani kod svih bolesnika sa simptomatskom srčanom insuficijencijom i EF manjom od 35 do 40 %, ukoliko nemaju hiperkalemiju, ozbiljnu renalnu insuficijenciju. Oni kasnije smanjuju broj hospitalizacija zbog pogoršanja srčane insuficijencije i produžavaju preživljavanje. U cilju smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta kod bolesnika sa znacima srčane insuficijencije nakon prebolelog infarkta miokarda koristiti se i eplerenon (25–50 mg).

U srednje teškoj srčanoj insuficijenciji sa edemom pluća (Killip III) intravenski morfijum smanjuje dispneju i ublažava uznemirenost. Intravenski vazodilatatori i diuretici su indikovani kod bolesnika koji nisu hipotenzivni. Neinvazivna ventilacija sa kontinuiranim pozitivnim pritiskom vazduha je efikasna u lečenju edema pluća. Kod bolesnika kod kojih ne može da se postigne zadovo-

ljavajuća oksigenacija ili tamo gde se manifestuje hiperkapnija zbog iscrpljenosti respiratornog aparata, potrebna je endotrahealna inhalacija i mehanička ventilatorna potpora.

Kod bolesnika koji su hipotenzivni, sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i loše perfuzije organa (TA < 90 mmHg) treba razmotriti upotrebu dopamina (inotropno/vasopresorno dejstvo). Kod bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i dobrim krvnim pritiskom (TA > 90 mmHg) preporučuje se dobutamin (inotrop) i levosimendan (inotrop/vazodilator). Noradrenalin (vazopresor) se samo preporučuje kod bolesnika sa hipotenzijom i znacima kardiogenog šoka.

Ultrafiltracija u cilju izbacivanja viška tečnosti kod slučajeva refraktornih na diuretike, može biti korisna posebno kod bolesnika sa hiponatremijom.

Kontroverzna je upotreba digitalisa u akutnom infarktu miokarda zbog njegovog delovanja na nekrotično tkivo i pojave malignih aritmija, a nekad čak i do rupture miokarda.

U teškoj srčanoj insuficijenciji sa kardiogenim šokom potrebno je isključiti i druge mogućnosti nastanka hipotenzije, kao što je hipovolemija, lekovima izazvana hipotenzija, aritmije, tamponada, mehaničke komplikacije i infarkt desne komore. Obično su potrebni intravenski vazopresori da bi se održao sistolni pritisak veći od 90 mmHg i adekvatan minutni volumen.

Kod određene grupe bolesnika izostaje adekvatan odgovor na klasičnu terapiju, sa dokazima perzistirajuće ishemije, ST elevacija koja se održava ili novonastali blok grane treba razmotriti ranu revaskularizaciju fibrinolitičkom terapijom, PCI-om ili CABG hirurijom. Kardiogeni šok je situacija u kojoj je dozvoljeno upustiti se u hitnu revaskularizaciju koronarne bolesti.

Zaključak

Srčana insuficijencija koja se javlja u akutnom koronarnom sindromu leči se na sličan način kao i srčana insuficijencija drugog uzroka. Potrebno je istovremeno

lečiti ishemiju miokarda i redukciju srčane funkcije farmakološkim i nefarmakološkim merama. Brz oporavak komorske funkcije se vidi kod rane revaskularizacije koja je dovela do infarkta perkutanom koronarnom intervencijom ili trombolizom. Strategija rane revaskularizacije pokazala je dobrobit u smislu popravljavanja funkcionalnog statusa i dugoročnog preživljavanja.

Literatura

1. Dickstein K, Cohen S, Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Eur J Heart Fail 2008;10:933-989
2. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Committee for practice Guidelines (CPG): 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 Journal 2012;doi:10.1093/eurheartj/ehs104
3. Van de Werf F, Bax J, Bertini A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients with persistent ST-segment elevation: the Task force on the Management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur heart J 2008;29:2909-2945
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patient presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (AKS) in patient presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999-3054
5. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patient with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. Crit care Med 2010;38:152-160
6. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Eng J Med 2010;362:779-789
7. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;49:675-683

Abstract

Therapy of heart failure in acute coronary syndrome

Lazar Todorović, Vesna Atanasković, Vesna Mitić, Svetlana Petrović Nagorni, Ružica Tomašević, Sonja Dakić, Dragana Stanojević
Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Niš

Heart failure is a clinical syndrome which leads to various diseases which are characterized by the inability of the heart to pump adequate amounts of blood according to the needs of organs and tissues, in peace and effort, despite normal blood flow to the heart.

Heart failure occurs as one of the most frequent complications of acute coronary syndrome. Left ventricular dysfunction is one of the major responsibilities of predictors of survival in patient with coronary artery disease and point to a bad short-term and long-term prognosis. To what extent these disorders will be manifested by necrosis depending on the size and state of the remaining myocardium.

Based on the clinical characteristics, Killip heart failure in patients with acute myocardial infarction classified into four classes. Heart failure, which occurs in the setting of acute myocardial infarction is treated in a similar manner as the other causes of heart failure, with respect of the specifics of the image are caused by necrosis, and pathophysiological processes of left ventricular remodeling. Rapid recovery of cardiac function is seen in the early revascularisation arteries leading to myocardial infarction, percutaneous coronary intervention or thrombolysis. Depending on the degree of severity of heart failure, following a therapeutic approach medicamentosa. The most commonly used following classes of drugs: diuretics, vasodilators, inotropic agent (norepinephrine, dobutamine, dopamine, phosphodiesterase inhibitors and less, digital glycosides).

Key words: acute coronary syndrome, heart failure, therapy

Terapija poremećaja srčanog ritma u akutnom koronarnom sindromu

Miomir Randelović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Goran Koraćević, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Marko Lazović, Snežana Ćirić Zdravković, Todorović Lazar

Klinika za kardiovaskularne bolesti KC Niš

Sažetak

Akutni infarkt miokarda (AIM) predstavlja najteži oblik akutnih koronarnih sindroma sa visokim morbiditetom i mortalitetom i nosi veliku opasnost po zdravlje ljudi. Mehanizam nastanka aritmija ostaje i dalje relativno nepoznat, a vodećom hipotezom se smatra prisustvo mikro-reentry mehanizama koji nastaju zbog inhomogenosti električnih osobina ishemijskog miokarda. Aritmije mogu biti komorske i pretkomorske, a od komorskih se najčešće mogu javiti ventrikularne ekstrasistole, ubrzani idioventrikularni ritam, ventrikularna tahikardija, kao i ventrikularna fibrilacija, dok se od pretkomorskih najčešće mogu javiti supraventrikularne ekstrasistole i atrijalna fibrilacija. Lečenje ovih poremećaja ritma se, sem u pravilnom izboru odgovarajućih medikamenata i protokola njihove primene, sastoji i u ne manje važnom brzom prepoznavanju ili predviđanju nastanka aritmija, kao i u korekciji abnormalnosti elektrolita plazme, acido-baznog statusa, hipoksemije, anemije i intoksikacije digitalisom.

Ključne reči: poremećaji srčanog ritma, akutni koronarni sindrom

Uvod

Akutni infarkt miokarda (AIM) predstavlja najteži oblik akutnog koronarnog sindroma sa visokim morbiditetom i mortalitetom i nosi veliku opasnost po zdravlje ljudi. Miokardni infarkt koji se komplikuje nekim od neželjenih tokova kao što su srčana slabost ili maligne aritmije je povezan sa lošijom prognozom tih bolesnika gde, između ostalih, aktivacija simpatičkog nervnog sistema predstavlja kritični patofiziološki mehanizam kojim se AIM komplikuje nekim od neželjenih događaja. Uloga poremećaja ritma u komplikovanju kliničkog toka bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom je odavno prepoznata. To je dovelo do formiranja koronarnih jedinica gde bi se aritmije, koje su se najčešće javljale u akutnom infarktu miokarda i bile odgovorne za fatalan ishod kod tih bolesnika, pravovremeno i uspešno rešavale. Nakon formiranja koronarnih jedinica je kod 72 do 96 % bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i infarktom miokarda zabeleženo prisustvo nekog od poremećaja ritma¹. Mnogi od poremećaja ritma su registrovani i u najranijem toku bolesti, čak i pre samog dolaska u bolnicu², čime ukupna incidenca poremećaja ritma može iznositi i gotovo 100%. Bolesnici sa infarktom miokarda u najranijem toku gotovo pokazuju povišenu aktivnost autonomnog nervnog sistema, najčešće simpatičkog, ali i parasimpatičkog u vidu sinusne bradikardije, AV bloka i hipotenzije usled naglašene aktivnosti vagusa.

Mehanizam nastanka aritmija

U želji da na najbolji način prouče i razjasne mehanizam nastanka aritmija u akutnom koronarnom sindromu, a pogotovo u akutnom infarktu miokarda, ispitivanja nisu obavljena na samim bolesnicima, zbog razumljivih otežavajućih okolnosti, već na animalnim modelima, i to postupkom okluzije i opuštanja koronarnih arterija i praćenjem kliničkog toka i mogućih terapijskih meta. Animalni modeli su uglavnom bili podeljeni u aritmije nastale u ranoj fazi (prvih 30 minuta nakon koronarne okluzije) i aritmije kasne faze infarktne procesa (sati i dani, pa i nedelje nakon infarkta), a u interpretaciji modela radi razjašnjenja aritmija uzimano je više faktora u obzir, i to: način koronarne okluzije (trombotična okluzija ili podvezivanje koronarnih arterija), broj uzastopnih okluzija (prekondicioniranje), veličina ishemijske miokardne zone, nivo aktivnosti autonomnog nervnog sistema, kao i prisustvo ili odsustvo kolateralnih arterija.

Elektrofiziološki poremećaji tokom akutne faze koronarne okluzije koji su zabeleženi na animalnim modelima, a slični verovatno i poremećajima kod bolesnika sa AIM, ukazuju na gubitak transmembranskog potencijala u mirovanju, alteracijama u refrakternosti i ekscitabilnosti, usporavanju provođenja i stvaranju nenormalnih mehanizama automatskog stvaranja impulsa. Vodeća hipoteza o glavnom mehanizmu nastanka aritmija u akutnoj fazi infarkta miokarda je mikro-reentry zbog inhomogenosti električnih osobina ishemijskog miokarda. Miociti u cen-

tru ishemijske zone poseduju relativno uniforman porast ekstraćelijske koncentracije kalijuma, gde su ćelije graničnih zona između ishemijskog i normalnog miokarda samo delimično depolarizovane i time imaju akcione potencijale viših amplituda. Usporenje provođenja impulsa i nastanak bloka u značajnije oštećenim zonama dovodi do nastanka aritmija kao što su polimorfne ventrikularne tahikardije (VT) i ventrikularna fibrilacija (VF). Aktivacijom receptora atrijsalnog i komorskog miokarda nekrotičnim tkivom može se pojačati simpatička aktivnost i to kako povećanjem cirkulišućih tako i lokalnih kateholamina zbog ishemijskog oštećenja adrenergičkih nervnih završetaka. Pošto je ishemijski miokard dodatno osetljiv na aritmogena dejstva noradrenalina, te njegovo dejstvo preko jonskih kanala, upotreba beta blokatora se pokazala uspešnom u lečenju komorskih aritmija.

Elektrofiziološki mehanizmi u ćelijama odgovorni za nastanak reperfuzionih aritmija izgleda da zavise od ispiranja različitih jona i to laktata i kalijuma, kao i toksičnih metaboličkih supstanci koje su se akumulirale u ishemijskoj zoni. Ćelije u reperfuzionoju zoni pokazuju akcione potencijale usporenim odgovorom. U animalnim modelima kod kojih ne dođe do nastanka reperfuzije, te infarktna arterija ostaje trajno okludirana, dokazana je odložena afterdepolarizacija i okidački (triggered) automatizam. Nejasno je ipak da li se takva aktivnost dešava i kod samih bolesnika sa AIM.

Terapija tahiaritmija stoga uključuje ne samo primenu antiaritmjskih lekova već i korekciju abnormalnosti elektrolita plazme, acido-baznog statusa, hipoksemije, anemije i intoksikacije digitalisom. Takođe je značajno lečiti i eventualno prisustvo perikarditisa, plućnog embolizma, pneumonije i drugih infekcija koje mogu dovesti do nastanka sinusne tahikardije ili drugih supraventrikularnih aritmija.

Aritmije koje se javljaju kod bolesnika sa AIM zahtevaju agresivniji pristup kada:

- a) pogoršavaju hemodinamiku,
- b) kompromituju viabilnost miokarda povećanjem zahteva za kiseonikom ili
- c) imaju predispoziciju za nastanak malignijih komorskih aritmija (kao što su VT, VF ili asistolija).

Dokazano je da su sniženi prag za nastanak ventrikularne fibrilacije, kao i incidenca malignih komorskih aritmija vezanih za infarkt miokarda usko povezani sa veličinom samog infarkta.

Takođe, u poslednje vreme su objavljeni rezultati studija gde se registruju novi markeri koji će pomoći u otkrivanju bolesnika na riziku za nastanak malignih aritmija u AIM kao što je katestatin, biomarker sa značajnim vazodilatatornim dejstvom čija se koncentracija u organizmu povećava kao kompenzatorni odgovor na povećano otpuštanje kateholamina koji su okrivljeni za nastanak malignih aritmija.

Ventrikularne aritmije

Ventrikularne ekstrasistole (VES)

Pre široke upotrebe reperfuzione terapije, aspirina, beta-blokatora i intravenskih nitrata u lečenju bo-

lesnika sa akutnim koronarnim sindromom verovalo se da česte VES (više od pet u minuti), VES sa multiformnim izgledom, VES kratkog kupluga (fenomen "R na T") i repetitivnih paterna u formi parova ili salvi prethode nastanku ventrikularne fibrilacije. Bilo kako, sada je jasno da se ove „upozoravajuće“ aritmije istom učestalošću javljaju kako kod onih bolesnika koji razviju ventrikularnu fibrilaciju tako i kod onih koji i ne razviju ovaj poremećaj ritma.

Iz više studija³, ali i ličnim iskustvom smo se mogli uveriti da se primarna ventrikularna fibrilacija može javiti i bez najave u vidu VES, kao i da napred navedene maligne VES ne dovedu uvek do nastanka VF, te s tim u vezi savremeni EKG monitoring ima neprihvatljivo malu senzitivnost i specifičnost za identifikaciju bolesnika sa rizikom za VF.

Terapija

Zbog toga što je incidenca VF u akutnom koronarnom sindromu, a pogotovu u AIM kod bolesnika praćenih u koronarnim jedinicama izgleda u padu, prethodna profilaktična supresija VES antiaritmjcima nije više potrebna, te je čak možda i povezana i sa povišenim rizikom za nastanak fatalnih bradikardija ili asistolije^{4,5}. S tim u vezi se preporučuje konzervativniji pristup terapiji VES u AIM gde se rutinski ne propisuju antiaritmici, već se prati prisustvo rekurentne ishemijske, elektrolitske ili metaboličke poremećaja. Zbog prisustva VES u ranom toku AIM praćanih sinusnom tahikardijom, verovatno uzrokovanim povišenim tonusom simpatikusa, rana intravenska primena beta-blokatora se pokazala efikasnom u smanjenju incidence VF u AIM⁶.

Ubrzani idioventrikularni ritam

Kod 20 procenata bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom dolazi do javljanja ventrikularnog ritma sa frekvencijom od 60 do 125 otkucaja/minuti nazvanim "spora ventrikularna tahikardija". Obično se javlja u prva dva dana infarkta miokarda sa sličnom zastupljenošću kod anteriornog i inferiornog infarkta, verovatno kao rezultat pojačane aktivnosti Purkinijevih vlakana. Najveći broj epizoda su kratkog trajanja, te aritmija naglo prestaje postepenim usporavanjem i preticanjem osnovnim srčanim ritmom. Ubrzani idioventrikularni ritam se često zapaža ubrzo nakon uspešne reperfuzije⁷. Češća pojava ovog ritma kod bolesnika kod kojih nije došlo do reperfuzije može ograničiti pouzdanost nastanka ovog poremećaja ritma kao markera obezbeđenja prolaznosti infarktne arterije⁸, a nasuprot pojavi brze VT u AIM, smatra se da ne utiče negativno na prognozu tih bolesnika. Ne postoji definitivni dokaz o verovatnoći uticaja ovog ritma na incidencu VF ili smrtni ishod, te se u skladu sa tim ne provodi njegova rutinska terapija, sem u grupi bolesnika sa jasnim hemodinamskim ili ishemijskim pogoršanjem. Tada se pokušava ubrzavanje ritma pomoću atropina ili atrijsalnim pacingom. Supresivna antiaritmjska terapija lidokainom ili prokainamidom obično se ne upotrebljava sem u slučaju jasne progresije u ozbiljnije komorske tahiaritmije.

Ventrikularna tahikardija

Neodržavajuća (nonsustained) ventrikularna tahikardija (VT) se obično definiše kao prisustvo 3 ili više ventrikularnih ekstrasistola (sa SF>100 otkucaja/minut i trajanjem ne dužim od 30 sekundi), dok se pojam održavajuće (sustained) VT odnosi na sličan poremećaj ritma trajanja dužeg od 30 sekundi ili na onaj koji uzrokuje hemodinamski kompromis koji zahteva intervenciju. Održavajuća VT može po svom obliku biti monomorfna ili polimorfna⁹, što može biti od značaja jer prva može nastati na samom miokardnom ožiljku te zahtevati agresivniju strategiju u prevenciji njenih recidiva, dok druga može govoriti o progresiji same ishemije te zahtevati dodatne reperfuzione mere. U prvih 12 časova AIM je kontinuiranim praćenjem zabeleženo prisustvo neodržavajućih paroksizama monomorfne ili polimorfne VT čak do 67 % bolesnika¹⁰ koje izgleda nisu povezane sa njihovom lošijom prognozom u vidu rizika od mortaliteta, kako tokom hospitalizacije tako i u prvoj godini. Podaci iz GUSTO-I studije govore o prisustvu održavajuće VT kod 3.5 %, VF kod 4.1 %, a kombinacija održavajuće VT i VF u 2.7 % bolesnika i oni uglavnom imaju veće infarkte, te su povezani sa većim rizikom nastanka kongestivne srčane insuficijencije, kardiogenog šoka i atrijske fibrilacije. Intrahospitalni mortalitet kod bolesnika sa samoodržavajućom VT iznosi 18.6 %, a kod kombinacije održavajuće VT i VF smrtnost u bolnici iznosi i do 44 %¹¹. Godišnji mortalitet bolesnika sa VT i VF, a koji prežive 30 dana je oko 7 % prema 3 % kod bolesnika bez ovih poremećaja ritma¹². VT koja nastaje u kasnijem toku AIM je češća kod bolesnika sa transmuralnim infarktima i disfunkcijom LK, češće je održavajuća, izaziva značajnije hemodinamske poremećaje i povezana je sa povećanim bolničkim i dugotrajnim mortalitetom.

Terapija

Zbog toga što hipokalijemija povećava rizik nastanka VT potrebno je što pre nakon dolaska odrediti nivo kalijuma i lečiti tako da nivo bude preko 4.5 mEq/l, dok nivo magnezijuma treba da bude iznad 2 mEq/l¹³. Brz prekid ovog poremećaja ritma se zahteva zbog njegovog lošeg dejstva na pumpnu funkciju i zbog toga što često degeneriše u VF. Kada je komorska frekvencija brza (>150 otkucaja/minuti) i /ili postoji pad arterijskog krvnog pritiska dovoljan je pojedinačan pokušaj udara pesnicom u grudni koš. Brza polimorfna VT se treba lečiti kao VF, nesinhronizovanim DC-šokom sa 200J, dok se monomorfna može tretirati i sinhronizovanim šokom, snage od 50 do 100J, a ponekad su i niži nivoi energije (10–20J) dovoljni za završetak monomorfne VT. Kada je komorska frekvencija manja od 150 otkucaja /minuti i aritmija se dobro hemodinamski toleriše, treba pokušati sa nekim od navedenih režima primene antiaritmijske terapije:

Lidokain – inicijalni bolus od 1.0 do 1.5 mg/kg, praćen dodatnim bolusima od 0.5 do 0.75 mg/kg svakih 5 do 10 minuta koliko je potrebno do maksimalne doze od 3 mg/kg. Zatim se započinje infuzija doze održavanja od 20 do 50 mg/kg/min. (1 do 4 mg/min.). Oprezna titracija ovog leka je neophodna radi izbegavanja toksičnih dejstava ovog leka, a pogotovu na CNS, kao i zbog mo-

guće depresije provođenja kroz srce. Saturacija nastaje nakon 3 sata sa povećanjem doze leka u plazmi, te je onda indikovano smanjiti doziranje za 25 procenata.

Prokainamid – brza infuzija od 12 do 17 mg/kg za 20 do 30 minuta, nastavljena dozom održavanja od 1 do 4 mg/min.

Amiodarone – brza infuzija 150 mg, praćena infuzijom od 1.0 mg/min. do 6 časova, a tada nastaviti infuziju sa 0.5 mg/min.

Nakon povratka u sinusni ritam treba učiniti sve radi korekcije pratećih abnormalnosti kao što su hipoksija, hipotenzija, acido-bazni ili elektrolitski poremećaji, kao i eksces u nivou digitalisa. Iako nema definitivnih podataka, uobičajena je praksa da se infuzija antiaritmika nastavi još nekoliko dana nakon početne epizode, a da se nakon toga ona obustavi a bolesnika dalje obazrivije prati ili uputi na elektrofiziološko ispitivanje radi eventualne implantacije antitahikardnih defibrilatora ili na hirurško lečenje jer se smatra da hitna revaskularizacija angioplastikom ili CABG može pomoći u kontroli refraktorne VT¹⁴.

Ventrikularna fibrilacija

Ovaj poremećaj ritma se kod bolesnika hospitalizovanih zbog AIM može javiti u tri oblika. **Primarna** ventrikularna fibrilacija se javlja iznenada, neočekivano kod bolesnika bez ili sa malo simptoma disfunkcije LK¹⁵. Iako se ranije javljala kod oko 10 % bolesnika sa AIM po nekim podacima, novije studije smatraju taj procenat nižim kao što je već pomenuto ranije u tekstu¹⁶. Treba napomenuti da se oko 60 % epizoda VF dešava u prva 4 časa, a skoro 80 % u prvih 12 časova od početka simptoma. **Sekundarna** VF često predstavlja završni događaj progresivno lošeg toka bolesti sa disfunkcijom LK i kardiogenim šokom. Tzv. *kasna* VF se razvija nakon više od 48 časova posle AIM i često se javlja kod bolesnika sa većim infarktima i disfunkcijom LK, sa poremećajima provođenja i prednjim infarktom, perzistentnom sinusnom tahikardijom, atrijskim flaterom ili fibrilacijom u samom početku toka bolesti, kao i kod bolesnika sa infarktom desne komore i komorskim pejsingom.

Prognoza

Kod bolesnika koji razviju *primarnu* VF u toku AIM je verovatno prognoza dosta lošija nego kod bolesnika kod kojih je ona izostala, ali samo u hospitalnom toku, dok je sveukupna prognoza lošija kod onih koji razviju sekundarnu VF u procentima koji su pomenuti ranije u tekstu. Treba istaći da se sa upotrebom amiodarona, ali i razvojem novijih antitahikardnih defibrilatora prognoza bolesnika sa VF značajno poboljšala³.

Profilaksa

Na samom početku formiranja koronarnih jedinica se zbog rizika nastanka VF agresivnije pristupalo monitoringu i terapiji komorskih aritmija čim se pojave. U novije vreme se zahvaljujući podacima o smanjenju frekvencije VF pristup promenio, te se profilaksa lidokainom (bolus od 1.5 mg/kg praćen 20 do 50 µg/kg/min.) preporučuje samo u posebnim situacijama kada je bolesnik u prvih 12

časova od početka simptoma u objektu gde monitoring nije moguć i defibrilatori nisu dostupni.

Terapija

Verovatnoća uspešnosti obezbeđenja normalnog srčanog ritma se ubrzano smanjuje s dužinom trajanja VF gde se takođe i ireverzibilne promene na mozgu, pogotovu kod starijih ljudi, mogu javiti već nakon 1–2 minuta nakon početka VF. Lek izbora VF se sastoji u primeni asinhronog DC-šoka u dozi od 200 do 360 J primenjenim što je pre moguće¹⁷, što bi u uslovima koronarnih jedinica bilo dovoljno za obezbeđenje urednog srčanog ritma i stabilizacije stanja, dok je van njih sam proces reanimacije manje uspešan pogotovu zbog dužeg intervala potrebnog za pružanje odgovarajuće pomoći gde masaža grudnog koša i ventilacija nisu dovoljni za potpunu uspešnost reanimacije. Neuspeh DC-šoka u obezbeđenju urednog srčanog ritma javlja se uglavnom zbog nastanka brze rekurentne VT ili VF, što može dovesti do elektromehaničke disocijacije ili ređe do asistolije. VF se može ponoviti kada je metaboličko okruženje srca narušeno te ih je potrebno hitno korigovati, čime ponovljeni šok može postati uspešniji i to sa većim stepenom upotrebljene energije (i do 400 J) bez obzira na moguće oštećenje tkiva miokarda. Primena noradrenalina (1 mg početno) bilo intravenski ili čak i intrakardijalno može u nekim rezistentnim slučajevima poboljšati uspeh DC-šoka. U nekim slučajevima se uspešno prekidanje VF, ali i njena prevencija, može obaviti i primenom bretilijum tozilatata, 5 mg/kg intravenski, sa ponavljanjem 5 do 20 minuta kasnije ukoliko ima potrebe, ili amiodaronom (75 do 150 mg bolus). Kada se DC-šokom uspostavi sinhrona električna aktivnost srca, ali bez mehaničke aktivnosti verovatno je da je došlo do elektromehaničke disocijacije na terenu velikog infarktnog oštećenja ili čak rupture septuma ili slobodnog zida srca. Ako nije došlo do rupture srca, intrakardijalna primena Ca-glukonata ili noradrenalina bi mogla da uspostavi efikasnu srčanu kontrakciju. Rutinska primena bikarbonata radi korekcije acidoze nije potrebna zbog značajnih osmotskih promena koje može uzrokovati, a takođe se smatra i da je uspešna hiperventilacija bolesnika dovoljna za korekciju acidoze.

Postoje rezultati prikazani u manjim studijama da, kod bolesnika sa primarnom PCI u STEMI kod kojih je obavljena rana blokada aldosterona, postoji značajno smanjen stepen životno ugrožavajućih aritmija i srčanog aresta nezavisno od profila rizika, prisustva srčane slabosti ili trenutnog hemodinamskog statusa¹⁸.

Atrijalne aritmije

Atrijalne ekstrasistole

Atrijalne ekstrasistole su uglavnom bezopasne i mogu biti uzrokovane distenzijom zida pretkomora zbog porasta dijastolnog pritiska LK, zatim perikarditisom zbog pratećeg atrijalnog epikarditisa, a ređe i zbog ishemijskih oštećenja pretkomora i sinusnog čvora. Atrijalne ekstrasistole same za sebe nisu povezane sa porastom mortalite-

ta, a srčani rad je očuvan. Nije potrebna nikakva specifična terapija, ali treba imati na umu da atrijalne ekstrasistole znače povišen tonus simpatikusa, te mogu ukazivati na težinu stanja i hitniju dalju dijagnostiku.

Sinusna tahikardija

Ova aritmija se obično javlja kod povišene aktivnosti simpatikusa i može izazvati prolaznu hipertenziju ili hipotenziju, a uobičajeni razlozi su strah, perzistirajući bol, disfunkcija LK, groznica, perikarditis, hipovolemija, plućni embolizam, kao i primena lekova koji mogu ubrzati srčani rad kao što su: atropin, adrenalin ili dopamin; retko se može javiti i kod bolesnika sa atrijalnim infarktom. Nepoželjna je jer može povećati potrebu miokarda za kiseonikom i intenzivirati ishemiju i nekrozu, a može predstavljati i znak ozbiljnijeg stepena srčane insuficijencije, te povećati mortalitet. Sem terapije samih razloga za nastanak sinusne tahikardije, potrebno je i primeniti beta-blokatore u slučaju hiperdinamske cirkulacije a u odsustvu hipotenzije <100 mmHg, srčane insuficijencije sa plućnim kapilarnim pritiskom od 20 do 25 mmHg i srčanog indeksa ispod 2.2 lit/min/m². U takvim slučajevima je primena esmolola možda opravdana zbog svog kratkog poluvivota jer može značajno smanjiti neželjene efekte tahikardije¹⁹.

Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija

Ova se aritmija javlja kod manje od 10 procenata bolesnika sa AIM, ali zahteva agresivan pristup zbog prisustva brzog komorskog odgovora²⁰ pri čemu samo povišenjem tonusa vagusa masažom karotidnog sinusa možemo obezbediti sinusni ritam. Lek izbora za paroksizmalnu supraventrikularnu tahikardiju kod bolesnika bez AIM je adenzin (6 do 12 mg)²¹, te iako ne postoji dovoljno podataka za bolesnike sa AIM, terapija ovim lekom je verovatno moguća u odsustvu hipotenzije (sistolni pritisak <100 mm Hg). Intravenska primena verapamila (5 do 10 mg), diltiazema (15 do 20 mg) i metoprolola (5 do 15 mg) pogodna su alternativa kod bolesnika bez sistolne disfunkcije leve komore. U prisustvu kongestivne srčane slabosti ili hipotenzije, treba izvesti DC-kardioverziju ili brzu atrijalnu stimulaciju pomoću transvenozne intraatrijalne elektrode. Iako upotreba digitalisa može biti korisna u podizanju tonusa vagusa i time prekinuti aritmiju, njegovo dejstvo je često odloženo.

Atrijalni flater

Atrijalni flater je najređa od svih ozbiljnih pretkomorskih aritmija povezanih sa akutnim koronarnim sindromom. Obično je prolazna, povezana sa pojačanim tonusom simpatikusa u pretkomorama i lošijom funkcijom leve komore.

Atrijalna fibrilacija

Atrijalna fibrilacija se mnogo češće javlja u akutnom koronarnom sindromu od atrijalnog flatera, najčešće

kod bolesnika sa AIM, i to 10–20 procenata. Obično je prolaznog karaktera, a javlja se kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore mada je primećeno i nešto češće javljanje kod bolesnika sa perikarditisom i ishemijskim oštećenjem pretkomora i infarktom desne komore²². Gubitak atrijalnog doprinosa punjenju leve komore uz prisustvo bržeg komorskog odgovora dovodi do značajnog smanjenja srčanog rada. Prisustvo ove aritmije u AIM je povezano sa povišenim mortalitetom i šlogom i to pogotovu kod bolesnika sa prednjim infarktima^{23, 24}, a pošto se češće javlja kod bolesnika sa kliničkim i hemodinamskim znacima ekstenzivnijih infarkta sa lošijom prognozom, može predstavljati i prediktor lošijeg toka kod bolesnika koji imaju ovaj poremećaj ritma u AIM.

U novije vreme prikazani su rezultati istraživanja gde se pojava novonastale AF kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda i sniženom EF <40 % vezuje za značajno povećan rizik za nastanak komorskih bradi i tahiaritmija²⁵.

Terapija

U preporukama za lečenje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom se navodi, a slično smo mogli i da zaključimo iz svega napred navedenog, da je zbog pogotovo ozbiljnog stanja bolesnika sa AF u AMI potreban ozbiljan i brz pristup njihovom lečenju.

Kada dođe do pojave atrijalne fibrilacije sa brzim komorskim odgovorom i gubitka atrijalne kontrakcije sa prisustvom hemodinamske nestabilnosti, treba pristupiti brzom elektrokardioverziji rastućim dozama energije, počevši sa 100 J, zatim sa 200 J, 300 J i na kraju sa 360 J. Kod svesnih bolesnika obavezna je i kratkotrajna intravenska anestezija²⁶.

Kod ostalih bolesnika, a pogotovu u odsustvu kongestivne srčane insuficijencije ili ozbiljne bolesti pluća, jedan od najboljih načina za usporenje srčane frekvencije je intravenska primena beta-blokatora kao što je **ATE-NOLOL** (2.5–5.0 mg/2min., ukupno 10 mg za 10–15 min.) ili **METOPROLOL** (2.5–5.0 mg svaka 2–5 min. ukupno 15 mg/10–15 min.). Tokom primene terapije treba pratiti vrednosti arterijskog krvnog pritiska, srčane frekvencije i elektrokardiogram pri čemu lečenje treba prekinuti kada postignemo terapijski cilj, ili kada vrednost sistolnog krvnog pritiska bude iznad 100 mmHg, ili kada srčane frekvencije dođu do 50 otkucaja/minuti.

Takođe, brza primena digitalisa radi usporenja srčane frekvencije se može postići intravenskom primenom digoksina (8–15 µg/kg ili 0.6 mg–1 mg za osobu tešku oko 70 kg) i to sa polovinom doze primenjenom odmah i nastavkom terapije nakon 4 sata. Ova metoda omogućava sporiji odgovor od intravenske blokade beta-receptora tako da se efekti usporenja SF mogu videti tek za 1/2 do 2 časa.

Usporenje srčane frekvencije se može postići i intravenskom primenom Ca-antagonista i to **VERAPAMILA** (5–10 mg ili 0.075–0.15 mg/kg) za 2 min. sa ponavljanjem doze ½ h kasnije ili slično tome intravenskom bolus primenom **DILTIAZEMA** (20 mg ili 0.25 mg/kg) za 2 min. sa nastavkom infuzije u dozi od 10 mg/h. Ukoliko je odgovor SF neadekvatan, druga doza **DILTIAZEMA** (25 mg ili 0.35 mg/kg) može se primeniti za 2 minuta nakon

intervala od 15 minuta. Prateća infuzija ovog leka se daje u dozi od 10 do 15 mg/h. Uprkos efikasnosti ove grupe lekova u kontroli srčane frekvencije, Ca-antagonisti se, zbog svog negativnog inotropnog efekta a pogotovu kod bolesnika koji dobijaju već beta-blokatore i nejasnoća oko njihove primene u AMI, ne ubrajaju u lekove prvog reda primene kod bolesnika sa AF u AMI.

Preporuke za upotrebu elektrokonverzije novonastale atrijalne fibrilacije su jasno formulisane u grupi bolesnika sa narušenom hemodinamikom, dok za medikamentoznu konverziju ne postoje jasne preporuke. I dalje je nejasno da li koristiti antiaritmike u prevenciji AF ukoliko se ona ponovo javi tokom same hospitalizacije, pogotovu jer ponovno prisustvo AF ukazuje na lošiju prognozu tih bolesnika. Ne postoji preporuka korišćenja antiaritmika kao što je **QUINIDINE**, **PROCAINAMID**, ali se ne isključuje primena lekova treće grupe kao što su **SOTALOL** ili **AMIODARON** u prevenciji AF ili u kontroli SF pri paroksizmu AF u AKS.

Po najnovijim preporukama za lečenje atrijalne fibrilacije dugotrajna antikoagulantna zaštita je indikovana kod pacijenata sa odgovarajućim CHADS2VASC2 i HAS-BLED kriterijumima. Upotrebu trojne antitrombotske terapije i to OAK Th (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/dan + clopidogrel 75 mg/dan nakon akutnog koronarnog sindroma i PCI treba ograničiti na 4–24 nedelje u zavisnosti od vrste stenta i stepena rizika na osnovu CHADS2 i HASBLED kriterijuma, a onda nastaviti sa dvojn timerapijom do isteka 12 meseci nakon čega bolesnik nastavlja OAK terapiju (INR 2.0–3.0) (26).

Zaključak

Iz svega napred navedenog možemo zaključiti da je formiranjem koronarnih jedinica i sledstvenim pažljivim monitoringom bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, kao i predstavljenim savremenim sredstvima prevencije i predviđanja poremećaja srčanog ritma omogućeno njihovo brzo lečenje, što je omogućilo bolju prognozu tih bolesnika.

Literatura

1. Aufderheide TP: Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Emerg Med Clin North Am* 16:583–600, 1998.
2. Pantridge JF, Adgey AAJ: Pre-hospital coronary care: The mobile coronary care unit. *Am J Cardiol* 24:666, 1969.
3. Cannom DS, Prystowsky EN: Management of ventricular arrhythmias: Detection, drugs, and devices. *JAMA* 281:172–179, 1999.
4. Antman EM, Berlin JA: Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction: Implications for prophylactic use of lidocaine. *Circulation* 86:764–773, 1992.
5. Tan HL, Lie KI: Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction revisited in the thrombolytic era. *Am Heart J* 137:770–773, 1999.
6. Yusuf S, Sleight P, Rossi P, et al: Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 67:12, 1983.
7. Gressin V, Gorgels A, Louvard Y, et al: ST-segment normalization time and ventricular arrhythmias as electrocardiographic mar-

- kers of reperfusion during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71:1436–1439, 1993.
8. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al: Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI-2 results. *Circulation* 87:312–322, 1993.
 9. Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, et al: Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;84:1543–1551.
 10. Campbell RWF, Murray A, Julian DG: Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction: Natural history study. *Br Heart J* 46:351–357, 1981.
 11. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al: Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: Incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998;98:2567–2573.
 12. Nordehaug JE, Johannessen KA, von der Lippe G: Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;71:645.
 13. Antman EM: General hospital management. In Julian DG, Braunwald E (eds): *Management of Acute Myocardial Infarction*. London, WB Saunders, 1994, pp 29–70.
 14. Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, et al: Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;84:1543–1551.
 15. Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, et al: Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: Coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol* 35:144–50, 2000.
 16. Antman EM, Berlin JA: Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction: Implications for prophylactic use of lidocaine. *Circulation* 1992;86:764–773.
 17. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999;100:1016–1030.
 18. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia Farzin Beygui, Jean-Philippe Labbé, Guillaume Cayla et al. *Int J Cardiol* 2013;167:73–79.
 19. Jean-Philippe Collet, Gilles Montalescot Kirshenbaum JM, Kloner RA, et al: Use of an ultra short-acting beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia. *Circulation* 72:873–880, 1985.
 20. Ganz LI, Friedman PL: Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1995;332:162–173.
 21. Mermel LA: Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132:391–402.
 22. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *N Engl J Med* 330:1211–1217, 1994. Waldecker B: Atrial fibrillation in myocardial infarction complicated by heart failure: Cause or consequence? *Eur Heart J* 20:710–712, 1999.
 23. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C: The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 20:748–754, 1999.
 24. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al: Risk factors for in-hospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: Results from GUSTO-I. *Circulation* 97:757–764, 1998.
 25. Anne-Christine Huth Ruwald, MD, Poul Erik Bloch Thomsen, MD, PhD, Uffe Gang, MD, PhD et al. New-onset atrial fibrillation predicts malignant arrhythmias in postmyocardial infarction patients. A Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after acute Myocardial infarction (CARISMA) substudy. *Am Heart J* 2013;166:855–863.e3.
 26. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the ESC 2010. *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.

Abstract

Therapy of arrhythmias in acute coronary syndrome

Miomir Randelović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Goran Koraćević, Zoran Perišić, Sonja Šalinger Martinović, Marko Lazović, Snežana Čirić Zdravković, Todorović Lazar

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Acute myocardial infarction (AMI) is the worst acute syndrome of coronary heart diseases (CHD) with high morbidity and mortality, and it has become a serious threat to human health. A leading hypothesis for a major mechanism of arrhythmias in the acute phase of coronary occlusion is micro-reentry due to inhomogeneity of the electrical characteristics of ischemic myocardium. Arrhythmias could be of ventricular or supraventricular origin and the most often are: ventricular premature beats, accelerated idioventricular rhythm, ventricular tachycardia ventricular fibrillation and supraventricular premature beats and atrial fibrillation. Management of this arrhythmias consists not only of proper drug regime selection but also in their quick recognition or possible prediction and not less important, correction of various abnormalities such as: plasma electrolyte concentrations, acid-base balance disturbances, hypoxemia, anemia, and digitalis intoxication.

Key words: arrhythmia, acute coronary syndrom

Privremeni veštački vodič srčanog ritma u terapiji akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

A. Stojković, Z. Perišić, T. Kostić, L. Todorović, M. Pavlović, G. Koraćević, P. Cvetković, M. Krstić

Klinika za kardiovaskularne bolesti KC Niš

Sažetak

Funkcija leve komore je najvažniji prediktor rane i kasne prognoze pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Drugi važan uzrok umiranja tokom akutne faze su poremećaji srčanog ritma i provođenja. Dok se za tahikardne poremećaje srčanog ritma koriste brojni antiaritmici, kao i elektrokardioverzija, odnosno defibrilacija, veći problem su bradikardni poremećaji koji remete hemodinamiku ili dovode do malignih poremećaja srčanog ritma i asistolije. Uspesna rana medikamentna ili mehanička reperfuzija infarktom zahvaćenog koronarnog krvnog suda može prevenirati nastanak istih. Ako se ipak pojave, na raspolaganju nam je mali broj lekova (atropin i aminofilin) i privremena veštačka elektrostimulacija srca transkutanom ili intravenskim putem.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, privremeni veštački vodič srčanog ritma

Uvod

Kardiovaskularne bolesti danas predstavljaju najčešći razlog umiranja i uzrok su oko milion smrtnih slučajeva godišnje u SAD. Oko polovine pripada ishemijskoj bolesti, a 20 % cerebrovaskularnim incidentima. Ishemijska bolest srca nastaje usled poremećenog odnosa potreba i snabdevanja miokarda krvlju. Ova poremećena ravnoteža se javlja kada je zahtev miokarda veći ili njegovo snabdevanje manje u različitim stanjima i bolestima sa različitom kliničkom slikom i prognozom. Kada govorimo o akutnom infarktu miokarda (AIM), obično mislimo na levu komoru, jer je izolovani infarkt desne komore izuzetno redak (oko 3 do 5 %)¹ zbog tanjeg zida i mogućnosti prehrane direktno iz šupljina desnog srca. Izuzetak su pacijenti sa hipertrofijom zida desne komore gde je incidenca nešto veća. Infarkt desne komore prati infarkt zadnjeg zida od 30 do 50 % slučajeva, što klinički ne mora uvek da bude očigledno. Kod jednog broja bolesnika ne dolazi do komplikovanja aterosklerotskih lezija, već infarkt nastaje povećanim zahtevima (tahikardija) ili smanjenim dotokom kiseonika (vazospazam, hipotenzija). Stoga, najnovija podela akutnog infarkta miokarda uzima u obzir mehanizme nastanka, kao i kliničku prezentaciju. Izdvojeno je 5 tipova infarkta miokarda: **tip I** – spontani infarkt miokarda koji je uzrokovan ishemijom uzrokovanom rupturom plaka, erozijom plaka ili disekcijom i fisuram; **tip II** – infarkt miokarda uzrokovan ishemijom zbog povećanih potreba ili smanjenjem snabdevanja (spazam ili embolija koronarnih arterija, anemija,

hipertenzija ili hipotenzija); **tip III** – naprasna srčana smrt, uključujući *cardiac arrest* sa simptomima IM udruženim sa ST elevacijom ili novonastalim LBBB, ali sa normalnim enzimima koji nisu stigli da se povećaju; **tip IVa** – infarkt udružen sa PCI; **tip IVb** – infarkt miokarda udružen sa stent trombozom, potvrđen angiografijom ili obdukcijom; **tip V** – infarkt miokarda udružen sa by passom².

Funkcija leve komore je najvažniji prediktor prognoze pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Ona se sa vremenom menja – popravljaju, ako je prisutan vijabilni miokard koji može da se oporavi ili ne, pa dominira proces remodelovanja leve komore, koji pogoršava funkciju. Procena funkcije u ranoj fazi infarkta miokarda je bitna za ranu procenu rizika za remodelovanje.

Drugi važan uzrok umiranja tokom akutne faze infarkta miokarda su poremećaji srčanog ritma koji mogu dovesti do poremećaja hemodinamike, pada perfuzije vitalnih organa kao i srca, pojave ili pogoršanja srčane slabosti sve do razvoja kardiogenog edema ili šoka i na kraju do zastoja i prestanka rada srca i umiranja.

Incidenca aritmija je veća u ranoj fazi bolesti (u prvih 12 h). Mehanizmi odgovorni za to su: disbalans autonomnog nervnog sistema (pojačan tonus simpatikusa), poremećaji elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezija), ishemija i usporenje provođenja impulsa u ishemičnim zonama.

Na poremećaje srčanog ritma pogotovu su osetljivi bolesnici sa disfunkcijom leve komore, imaju fiksni udarni volumen i njihov srčani indeks zavisi od promene srčane frekvence (SF). Suviše brza ili spora SF dovodi do

porasta potreba ili smanjenog dotoka kiseonika, te je najoptimalnija srčana frekvencija između 60 i 80 udara u minutu u AIM.

Bradikardni poremećaji ritma u akutnom infarktu miokarda

Sinusna bradikardija

Sinusna bradikardija je čest poremećaj naročito u bolesnika sa dijafragmalnim infarktom. Oko 25 do 40 % bolesnika sa AIM ima sinusnu bradikardiju u prvom satu od početka tegoba. Stimulacija vagusnih nervnih završetaka, koji su gušće raspoređeni u inferoposteriornjoj regiji leve komore, dovodi do vagotonije i sledstvene bradikardije i hipotenzije. To se često dešava kod reperfuzije desne koronarne arterije (Bezold-Jarišev refleksi)³. Sinusna bradikardija je često deo vazovagalnog ili vazodepresornog odgovora uzrokovanog jakim bolom ili davanjem morfijuma. Povećan tonus vagusa rano tokom AIM i sledstvena bradikardija možda imaju protektivnu ulogu, smanjujući tako zahteve miokarda za kiseonikom. Ako je sinusni ritam ispod 40 u min., i to u prva 4 sata od početka AIM, daje se iv atropin (do doze od 2 mg), što obično koriguje VES i hipotenziju. Bradikardija koja se javlja posle 6 sati obično je uzrokovana ishemijom, tranzitorna je i nije praćena hipotenzijom ili aritmijama. Terapija nije neophodna osim ako se ne planira davanje beta blokatora ili nekog drugog antiaritmika ili postoji slabost leve komore. U slučaju neuspeha atropina primenjuje se VVI ili DDD privremeni pejsing.

Atrioventrikularni blok

Ishemija može uzrokovati poremećaj provođenja na bilo kom nivou AV nodusa ili provodnog sistema komora.

AV blok I stepena javlja se u manje od 15 % bolesnika sa AIM. Po pravilu poremećaj je iznad Hisovog snopa, tj. u samom AV nodusu. Ovo je važno, jer ako je poremećaj ispod Hisovog snopa rizik za razvoj kompletnog AV bloka i asistolije je visok (obično se događa kod prednjih AIM i onih sa pridruženim bifascikularnim blokom, tzv. trifascikularni blok). Terapija nije neophodna. Ako se sumnja na intoksikaciju digitalisom, lek treba obustaviti. Ako PR interval prelazi 0,24 s, treba obustaviti beta-blokator. Ako je posledica vagotonije (udružena hipotenzija), daje se atropin. U slučaju nereagovanja na atropin ili je reč o AV bloku koji se javlja posle 6 h, može se dati iv teofilinski preparat. Pretpostavljeni mehanizam je da teofilin delujući A₁ receptore antagonizira dejstvo adenoizina, koji se oslobađa iz ishemičnog miokarda, remeteći tako provođenje kroz AV čvor i stimulacijom simpatikusa⁴.

AV blok II stepena (Mobitz I) javlja se kod 10 % bolesnika i čini 90 % svih AV blokova II stepena u AIM. Oštećenje je na nivou samog AV nodusa (ishemija), udružen je sa uskim QRS kompleksom. Javlja se češće kod onih sa donjim AIM, prolazan je (ne više od 72 h) i retko progredira ka kompletnom AV bloku. Kao ni AV blok I stepena, ni ovaj ne pogoršava prognozu. Specifična terapija nije potrebna sve dok je srčana frekvencija iznad 50, nema čestih VES, nema udruženog bloka grane i nisu prisutni znaci popuštanja funkcije leve komore. Terapija izbora

je iv atropin ili teofilinski preparat, dok privremeni pejsmejer skoro nikada nije potreban.

AV blok II stepena (Mobitz II) se javlja retko u sklopu AIM (10 %), tako da mu je ukupna incidenca manja od 1 %. Međutim, nivo oštećenja je ispod Hisovog snopa, udružen je sa širokim QRS kompleksom, odražava prisustvo trifacikularnog bloka, često progredira u kompletni AV blok i udružen je češće sa prednjim AIM. Zbog česte i iznenadne progresije u kompletni AV blok terapija izbora je privremeni pejsmejer.

AV blok III stepena se javlja u oko 5 % do 7 % bolesnika sa AIM, mada mu je incidenca veća u bolesnika sa infarktom desne komore. Veći deo događa se u STEMI, a oko 8 % u NSTEMI. Faktori rizika za nastanak su: starije životno doba, ženski pol, Killip klasa >II na prijemu, infarkt donjeg zida i desne komore i odsustvo prethodne koronarne bolesti. Prognoza zavisi od nivoa oštećenja i veličine infarkta i gora je (rana i kasna) u odnosu na bolesnike bez AV bloka III stepena. Kod dijafragmalnog AIM lezija je u samom AV nodusu ili iznad. Javlja se postepeno i to preko AV bloka I ili AV bloka II stepena (Mobitz I). U 70 % slučajeva ritam izmicanja je stabilan, QRS kompleksi su uski, frekvence >40/min. i asistolija se retko javlja. Ritam je sporiji i sa širokim QRS kompleksima u ostalih 30 % slučajeva. Bolesnici koji razviju AV blok III stepena imaju veći infarkt u odnosu na grupu bez bloka, kao i dvosudovnu bolest. Obično imaju lezije na prednje i zadnje silaznoj arteriji. Ovaj tip AV bloka obično je prolazan, reaguje na lekove (atropin, aminofilin) u prvih 6 sati. U etiologiji učestvuje ishemija, povećan tonus parasimpatikusa i nagomilavanje adenoizina. Privremeni pejsing je indikovano ako je ritam izmicanja ispod 40/min., ako ima čestih VES ili je prisutna hipotenzija, srčana slabost ili ako se javi posle 6 sati od početka AIM. Smrtnost je oko 15 %, osim ako je prisutan infarkt desne komore, kada se udvostručuje. Kod prednjeg AIM javlja se iznenada, 12 do 24 h posle početka, obično mu prethodi intraventrikularni blok i Mobitz II. Ritam izmicanja je nestabilan sa širokim QRS-om i frekvencom ispod 40/min., česta je pojava asistolije. Uzrokovan je velikom nekrozom septuma (veliki AIM, prisustvo srčane slabosti i moguć razvoj kardiogenog šoka). Smrtnost u ovoj grupi je oko 80 %. Privremeni pejsing je neophodan, jer štiti od pojave asistolije, hipotenzije ili aritmija uzrokovanih bradikardijom, mada ima oprečnih stavova da li popravlja preživljavanje u ovoj grupi bolesnika koje uglavnom zavisi od težine infarkta, a ne od smetnji provođenja impulsa⁵.

Intraventrikularni blok

U eri trombolitika incidenca provodnih smetnji kroz komore je od 2 do 5 % i nije značajnije pala u odnosu na pretrombolitičku eru. Oko polovine smetnji provođenja kroz komore je od ranije prisutno i marker su postojanja bolesti provodnog sistema od ranije. Faktori rizika za pojavu su: muški pol, starost preko 70 godina uz prednji AIM, popuštanje leve komore. U odnosu na one bez poremećaja provođenja, bolesnici sa ovim smetnjama imaju lošiju funkciju leve komore, veće infarkte i u 30 % slučajeva razviju kompletni AV blok ili asistoliju. Veće su

im šanse za maligne poremećaje srčanog ritma, kao što su VT ili VF (njih 11 %) ili da razviju sliku kardiogenog šoka (u 19 %). Imaju manju šansu da prime fibrinolitičku terapiju, beta blokator i aspirin i veću intrahospitalnu smrtnost (od 18 do 20 %), dok se kod tranzitornog bloka grane (18.4 %) taj negativni uticaj gubi. Perzistentne smetnje provođenja su nezavisni prediktor umiranja.

Izolovani prednji hemiblok uglavnom ne progredira ka kompletnom AV bloku. Mortalitet je nešto veći, mada ne toliko kao kod ostalih blokova provođenja u komorama. Veći infarkt je potreban da bi oštetiio zadnji fascikul, ali i ovaj blok retko progredira ka kompletnom AV bloku.

Blok desne grane (BDG) se javlja u oko 2 % bolesnika sa AIM izolovano ili do 13 % udržen sa hemiblokom i nešto se češće javlja od bloka leve grane. Često progredira ka AV bloku III stepena. BDG je češći kod prednjeg infarkta. I bez razvoja AV bloka III stepena nosi veći mortalitet pogotovo ako je prisutna slabost leve komore. Češće nego oni sa blokom leve grane (BLG) razvijaju kasnu VF. Na angiografiji češća lezija odgovorna za infarkt je na prednje-descendentnoj grani kod bolesnika sa BDG.

Blok leve grane spada u bifascikularni blok, kao i blok desne grane sa prednje levim ili zadnje levim hemiblokom. Rizik je veliki od nastanka kompletnog AV bloka i asistolije. Smrtnost je visoka zbog velike nekroze, potrebne da ošteti dva fascikulusa provodnog sistema. Razlog smrti je uglavnom kardiogeni šok. Blok leve grane javlja se u oko 2 do 5 % bolesnika sa AIM. Iako duplo ređe od BDG progredira ka AV bloku III stepena, mortalitet je podjednako visok.

Ranije nastali poremećaji provođenja ređe dovode do razvoja kompletnog bloka u AIM nego novonastali. Na povećanom riziku su oni sa trifascikularnim blokom od ranije, jer u 40 % slučajeva razvijaju kompletni AV blok.⁶

Asistolija

Javlja se od 1 do 14 % bolesnika sa AIM. Razlika u incidenci je zbog različite definicije, tj. da li je primarna ili posle AV, ili intraventrikularnih smetnji provođenja, ili se javlja kao terminalni događaj. U svakom slučaju smrtnost je visoka. Kod dokumentovane asistolije, transkutana ili transvenozna elektrostimulacija je terapija izbora.

Primena veštačkog vodiča srčanog ritma u AIM

Najčešći poremećaji srčanog ritma u sklopu AIM sa ST elevacijom koji zahtevaju privremenu elektrostimulaciju su AV blok III stepena i blokovi grana. Rezultat su ishemijske, nekroze, disbalansa autonomnog sistema i poremećaja elektrolita. Uprkos novim metodama lečenja AIM (fibrin specifični fibrinolitički, primarna PCI sa implantacijom stenta), incidenca intraventrikularnih provodnih smetnji nije se bitnije promenila, dok je zabeležen pad incidence AV bloka, ali je još uvek čest⁷. Smetnje provođenja označavaju lošu ranu prognozu i u eri trombolitika. Dugoročna prognoza više zavisi od stepena oštećenja funkcije leve komore nego od poremećaja provođenja.

AV blok III stepena u sklopu dijafragmalnog infarkta je obično iznad Hisovog snopa, dok je u prednjem obič-

no ispod. Intraventrikularne smetnje provođenja češće su u prednjem infarktu zbog snabdevanja krvlju provodnog sistema. Njihovo prisustvo govori za lošu ranu i kasnu prognozu i povećan rizik od iznenadne srčane smrti.

Privremena elektrostimulacija srca može se raditi na tri načina i to transtorakalno, transvenozno ili preko ezofagusa.

Ezofagus se može koristiti za snimanje ezofagealnog EKG-a i za ezofagealnu elektrostimulaciju. Najčešće se koristi konvencionalni kateter za *koronarni sinus*, a može se upotrebiti i kvadripolarni kateter. Rendgenska skopija obično nije potrebna. Simultano snimanje ezofagealnog EKG-a može biti od velike koristi u razlučivanju mehanizma aritmija. Komplikacije su izuzetno retke, mada samo plasiranje elektrode može pacijentu biti neprijatno.

Eksterna (transtorakalna) privremena stimulacija srca započeta je još 1952. godine, ali širu primenu nalazi tek u zadnjih nekoliko godina zbog tehničkih razloga. Zahteva analgeziju i sedaciju, jer je metoda bolna. Primenuje se prehospitalno, do dolaska u zdravstvenu ustanovu, gde se može postaviti transvenozna privremena elektrostimulacija srca.

Transvenozna privremena elektrostimulacija miokarda izvodi se punkcijom (Seldingerova metoda) neke od većih vena (supklavija, eksterna ili interna jugularna ili femoralna), te se elektroda pomoću intrakardijalnog EKG-a ili fluroskopijom uvodi u vrh desne komore. Elektroda se vezuje za eksterni pulsni generator. Moguća je jednokomorna (stimulacija samo desne komore ili pretkomore) ili dvokomorna (stimulacija desne pretkomore, a zatim komore) elektrostimulacija.

Komplikacije privremene elektrostimulacije delimo u tri grupe:

1. *Komplikacije tokom plasiranja elektrode*
pneumotoraks
vazdušna embolija
punkcija arterije
lokalna i sistemska infekcija
hematom na mestu uboda
2. *Komplikacije tokom pozicioniranja elektrode*
SVT ili VT/VF
perforacija zida srca
dislokacija elektrode
3. *Komplikacije tokom elektrostimulacije*
loš senzing
stimulacija hemidijafragme

Indikacije za privremenu elektrostimulaciju srca u AIM su⁸:

TERAPIJSKE:

1. Asistolija
2. Simptomatski AV blok
sf<40/min.
hipotenzija
srčana slabost
kardiogeni šok
bradikardijom izazvana polimorfna VT
poremećen mentalni status
3. Asimptomatski AV blok bez bloka grane:
AV blok III stepena

AV blok II stepena (Mobitz II) kod prednjeg AIM i kod donjeg AIM, ako se AV blok ponovno javlja ili ne reaguje na atropin

4. Asimptomatski AV blok sa blokom grane:
AV blok III stepena
AV blok II tip Mobitz I i Mobitz II

PROFILAKTIČNE (visok rizik za razvoj AV bloka III stepena):

1. Bilateralni blok grane (naizmenično BLG i BDG ili BDG sa PLHB/ZLHB)
2. Novonastali BG sa AV blokom I stepena
3. Neodređeno nastali BDG sa PLHB ili PLHB sa AV blokom I stepena

Odluku o privremenoj elektrostimulaciji treba doneti uzimajući u obzir moguće komplikacije ove invazivne procedure (pneumotoraks, hemoperikard, infekcije na mestu uboda ili sistemske), koje se događaju u oko 10 do 20 % i dokazane koristi za preživljavanje ove grupe bolesnika. Podeljena su mišljenja oko koristi intervencije u sklopu pojave AV bloka i intraventrikularnih smetnji provođenja u prednjem AIM. Nije dokazano statistički veće preživljavanje ove grupe bolesnika⁹.

Zaključci

1. Primena veštačkog vodiča srčanog ritma je značajno češća u grupi sa STEMI u odnosu na NSTEMI.
2. Primena veštačkog vodiča srčanog ritma je značajno češća u AIM donjeg u odnosu na AIM prednjeg zida.

3. Infarkt desne komore u sklopu AIM donjeg zida, komplikovan simptomatskom bradikardijom je nezavisni prediktor umiranja u bolesnika sa nefiziološkim VVI pejsingom.
4. Nema dokaza da upotreba nefiziološkog VVI privremenog pejsinga u sklopu AIM STEMI prednjeg zida poboljšava ishod lečenja.

Literatura

1. Mittal S.,R.: Isolated right ventricular infarction. *Int J Cardiol* 1994; 46:53
2. Thygesen K et al: Universal definition of myocardial infarction. *E Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
3. Mark AL: The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1:90, 1983.
4. Belardinelli L, Linden J, Berne RM.: The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989; 32:73-97.
5. Harpaz D et al: Complete Atrioventricular Block Complicating Acute Myocardial Infarction in Thrombolytic Era. *JACC*, 1999; 34:1721-1728.
6. Simons RG et al: Atrioventricular and Intraventricular Conduction Disorders in Acute Myocardial Infarction: A Reappraisal in the Thrombolytic Era. *PACE*, 1998; 21: 2651-2663.
7. Vardas EP et al: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *E Hear J* 2007; 28: 2256-2295.
8. Antman EM et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004 110(9):e82-292
9. Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, and Garcia-Alberola A.: Prognostic significance of bundle branch block in acute myocardial infarction: the importance of location and time of appearance. *Clin Cardiol.* 2001 May; 24(5): 371-6.

Abstract

Temporary pacemaker in therapy of STEMI

A. Stojković, Z. Perišić, T. Kostić, L. Todorović, M. Pavlović, G. Koraćević, P. Cvetković, M. Krstić

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Left ventricular function is the most important predictor of early and late prognosis of patients with acute myocardial infarction. Another important cause of death during the acute phase is cardiac rhythm and conduction. While tachycardia is treated by a number of antiarrhythmic drugs and electrocardioversion or defibrillation, the greater the problem is bradycardia which disturbs hemodynamics or causes the malignant cardiac arrhythmias and asystole. Successful early medication or mechanical reperfusion of infarct affected coronary arteries may prevent the occurrence thereof. In the case of their occurrence, there are available a small number of drugs (atropine and aminophylline) and temporary artificial transcutaneous or intravenous pacing.

Key words: STEMI, temporary pacemaker

Kontrasna nefropatija i perkutane koronarne intervencije

Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Zoran Perišić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović, Aleksandar Stojković, Boris Đinđić, Emina Dimitrijević, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Slavoljub Mitov

Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Niš

Sažetak

Pogoršanje bubrežne funkcije u vezi sa upotrebom kontrasta ima značajne kliničke posledice, uključujući produženu hospitalizaciju, potrebu za lečenjem dijalizom i povećan rizik mortaliteta. Ishod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i akutnom bubrežnom insuficijencijom posle perkutanih intervencija može biti katastrofalan sa hospitalnim mortalitetom 20 % i godišnjim mortalitetom do 66 %. Nefropatija uzrokovana kontrastnim sredstvima može nastati kao komplikacija dijagnostičkih i terapijskih procedura koje zahtevaju parenteralno korišćenje kontrasta i predstavlja treći vodeći razlog pojave akutne bubrežne insuficijencije (ABI) u bolničkim uslovima, odgovoran za oko 12 % svih slučajeva ABI.

Kontrasna nefropatija se definiše kao povećanje kreatinina u serumu u apsolutnom iznosu preko 44 (imol/1 ili kao relativno povećanje 25 % iznad početne vrednosti, pre perkutane intervencije, u odsustvu drugih razloga pogoršanja bubrežne funkcije¹⁻⁴. Problem kontrasne nefropatije je važan kod bolesnika sa perkutanim koronarnim intervencijama, zbog veće količine kontrasta u toku ovih procedura. Svakako da ovaj problem ima značaja i u drugim dijagnostičkim postupcima gde se koristi kontrast. Senzitivni testovi otkrivaju blago prolazno narušavanje bubrežne funkcije kod najvećeg broja bolesnika koji se podvrgavaju perkutanim koronarnim intervencijama. Klinički značajno oštećenje bubrega sa izraženijim porastom serum kreatinina označava se kao kontrasna nefropatija (CIN) i dešava se mnogo ređe^{4,5}. Pogoršanje bubrežne funkcije posle korišćenja angiografskog kontrasta je udruženo sa produženim trajanjem hospitalizacije, ali i češćim kardiovaskularnim komplikacijama posle PCI. Pogoršanje bubrežne funkcije posle dobijanja angiografskog kontrasta prati i lošija kasnija prognoza bolesnika.

Kod bolesnika koji imaju nizak početni klirens kreatinina (ispod 25 ml/min.), pre procedure sa korišćenjem kontrasta, postoji visok rizik razvoja ozbiljne kontrasne nefropatije, pojave akune bubrežne insuficijencije, uključujući i potrebu za dijalizom. U većini slučajeva nivo serum kreatinina dostiže maksimum između 2 i 5 dana i normalizuje se posle dve nedelje. Akutna bubrežna insuficijencija koja zahteva dijalizni postupak prisutna je u 0,4 % bolesnika sa ABI^{3,4,6,7}.

Učestalost CIN je značajna kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću i iznosi između 15 i 55 %⁴⁻⁹. Viša vrednost početnog kreatinina praćena je većim rizikom pojave CIN i saopštena je učestalost pojave nefropatije kod 2 % bolesnika sa početnim kreatininom manjim od 107 (imol/1, 10,4 % kod bolesnika sa kreatininom 107–168 (amol/l) i 68 % kod bolesnika sa serum kreatininom preko 177 (imol/1).

Ispoljavanje kontrasne nefropatije posle PCI razlikuje se u učestalosti između studija, zbog razlike u definiciji i laboratorijskim kriterijumima, razlike u vulnerabilnosti ispitivane populacije, kao i tipa i količine upotrebljenog kontrasta^{5,9}. Narušena bubrežna funkcija pre PCI je glavni faktor rizika pojave CIN.

Ključne reči: radiokontrast, akutna bubrežna insuficijencija, radiokontrastna nefropatija

Mehanizam i faktori rizika

Mehanizmi kojima kontrasni agens dovodi do pogoršanja bubrežne funkcije su smanjenje bubrežnog protoka krvi sa ishemijskom parenhimom i direktno toksično oštećenje ćelija tubula bubrega. Medula bubrega ima veće

potrebe u kiseoniku i u slučaju smanjenog protoka krvi i ishemije dolazi do povećanja perivaskularnog hidrostatskog pritiska i povećanja viskoznosti. Faktori koji kompromituju vazodilataciju u meduli, kao što su nesteroidni inflamatorni lekovi, mogu pogoršati bubrežnu funkciju posle izlaganja kontrastu^{7,12}. Pored toga, periproceduralna hipotenzija nepovoljno utiče na bubrežnu

funkciju CIN, a posebno nepovoljan uticaj ima prolongirana hipotenzija kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću.

Tačan mehanizam razvoja CIN nije dovoljno poznat. Pojačana vazokonstrikcija renalnih arteriola, usled delovanja adenoza, endotelina i smanjenja nitrooksida i prostaglandina dovodi do smanjenja bubrežne perfuzije. Dolazi do pojave ishemije delova medule bubrega. Kontrasni agensi mogu dovesti i do direktnog toksičnog oštećenja tubula bubrega, vakuolizacije ćelija i poremećaja mitohondrijalne funkcije.

Intraarterijsko davanje radiokontrasta nosi veći rizik razvoja CIN od intravenskog davanja.

Hronična bubrežna bolest je čest komorbiditet kod bolesnika kojima treba da se radi perkutana koronarna intervencija (PCI). Postoje dokazi da kompromitovana bubrežna funkcija, čak i u lakšem stepenu, može imati nepovoljan uticaj na prognozu bolesnika posle PCI. Nivo kreatinina u serumu nije dovoljno osetljiv pokazatelj rizika pojave CIN 1; podložan je uticaju drugih faktora kao što su telesna građa, životna starost i pol.

Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću imaju povećan rizik pojave kontrastom uzrokovane nefropatije (CIN), prilikom perkutanih koronarnih intervencija⁷⁹⁹. Faktori rizika za nastanak kontrastne nefropatije su prethodna hronična bubrežna bolest, starija životna dob (preko 75 godina), smanjen klirens kreatinina, dijabetes melitus, akutni infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, kardiogeni šok. Hipovolemija ima dokazan nepovoljan uticaj⁴⁰⁰⁰. Stanja koja dovode do malog efektivnog cirkulišućeg volumena, kardiogeni šok, hipotenzija, kongestivna srčana insuficijencija sa ejakcionom frakcijom ispod 40 %, značajno povećavaju rizik pojave CIN. Ženski pol nosi veći rizik nastanka CIN, ali ovo može biti posledica starije životne dobi žena koje u perkutanim procedurama dobijaju kontrast.

Posle perkutane koronarne intervencije sa korišćenjem angiografskog kontrasta dolazi do prolaznog povećanja kreatinina u serumu, sa maksimalnom vrednošću kreatinina trećeg dana posle davanja kontrasta i popravljanjem bubrežne funkcije unutar 10 dana od PCI. Mali je rizik razvoja značajne nefropatije u odsustvu porasta kreatinina u serumu preko 44 (μmol/l, u prvih 24 sata). Bolesnike sa hroničnom bubrežnom bolešću je potrebno pratiti posle perkutane koronarne intervencije, jer do pogoršanja bubrežne funkcije može doći i posle 3 do 5 dana nakon procedure. Potrebno je izbegavati ponavljanje perkutane intervencije sa korišćenjem kontrasta u prvih 2 do 4 nedelje posle PCI, ukoliko je moguće⁹⁷².

Evropska i američka radiološka asocijacija su predložile potrebu procene postojanja faktora rizika kao što su: srčana insuficijencija, dehidracija, starosna dob i pridruženo korišćenje nefrotoksičnih lekova, uz merenje nivoa kreatinina u serumu, kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću. Potrebna je adekvatna hidracija pre i posle procedure sa korišćenjem kontrasta. Treba izbegavati ponavljanje procedura sa upotrebom kontrasta u kratkom vremenskom intervalu. Bolesnici sa normalnom bubrežnom funkcijom bez pridruženih faktora razvoja CIN ne zahtevaju sistematsko određivanje krea-

tinina u serumu pre intervencije. Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću treba da imaju određen kreatinin u serumu i potrebno je izračunati klirens kreatinina. Ukoliko je klirens kreatinina ispod 50 ml/min., pogotovo ako su pridruženi drugi faktori rizika, neophodno je razmotriti mogućnost alternativne dijagnostičke tehnike bez kontrasta. Ukoliko je neophodno korišćenje kontrastnog agensa, preporučuje se niskoosmolarni agens, u minimalnoj količini. Bolesnici sa dijabetom i hroničnom bubrežnom bolešću su pod visokim rizikom nastanka CIN 4–6 puta većim u odnosu na odsustvo ovih faktora. Neophodno je u narednih 24 do 48 sati ponovo izmeriti kreatinin u serumu.

Faktori na koje se može uticati u toku perkutane koronarne intervencije su volumen i vrsta kontrasta, ponavljane procedure sa korišćenjem kontrasta u kratkom vremenskom razmaku, hemodinamska nestabilnost i hipotenzija, dehidracija, anemija, hipoalbuminemija, korišćenje aminoglikozida, nesteroidnih antiinflatornih lekova.

Rizik pojave CIN eksponencijalno raste sa porastom broja rizik faktora. Razvijeni su modeli predviđanja visine rizika pojave CIN posle PCI⁹¹¹. Nije neophodno pre PCI procedure određivati nivo serum kreatinina kod svakog bolesnika, ali kod postojanja hronične bubrežne bolesti, dijabetes melitusa, kao i kod bolesnika sa značajnom arterijskom hipertenzijom, potrebno je pre davanja kontrasta izmeriti kreatinin u serumu. Klirens kreatinina, odnosno nivo glomerularne filtracije se određuje iz serumskog kreatinina korišćenjem Cockcroft-Gautove formule ili formule MDRD.

Učestalost pojave kontrastne nefropatije je ispod 2 %. Kod visoko rizičnih bolesnika, sa prethodnom hroničnom bubrežnom bolešću, dijabetom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, kao i kod bolesnika starije životne dobi, učestalost pojave CIN raste do 20–30 %. Pogoršanje bubrežne funkcije, pod uticajem kontrasta, udruženo je sa produženim bolničkim lečenjem, ali i sa povećanim morbiditetom i mortalitetom.

Razvijen je metod za predviđanje rizika CIN kod bolesnika sa perkutanim koronarnim intervencijama⁹⁹¹². Skor rizik faktora uključuje hipotenziju (ispod 80 mmHg u trajanju preko jednog sata), sa neophodnošću uključivanja inotropnog agensa; kongestivnu srčanu insuficijenciju III i IV NYHA klase, starost bolesnika preko 75 godina, dijabetes melitus, hemodinamsku nestabilnost u toku perkutane intervencije sa neophodnošću uvođenja intraaortne balon pumpe. Od velikog je značaja i količina upotrebljenog kontrasta i svakih 100 ml kontrasta se povećava rizik za jedan poen, a važna je i redukovana bubrežna funkcija sa smanjenim klirensom kreatinina.

Rizik skor ispod 6 poena udružen je sa pojavom CIN 7,5 %, a rizik skor preko 16 sa pojavom CIN 57 %. Mada nije definitivno utvrđeno da ACE inhibitori i nesteroidni antiinflamatorni lekovi značajnije utiču na pojavu CIN, nađeno je da ovi lekovi smanjuju bubrežni protok krvi i da su potencijalno štetni u toku izvođenja procedura sa korišćenjem kontrasta¹⁰⁰¹¹.

Među angiografskim kontrastima koji su u upotrebi postoji razlika u stepenu nefrotoksičnosti. Toksičnost je veća kod jonskih kontrasta, u odnosu na nejonske kon-

traste. U meta-analizi 45 studija veća učestalost pogoršanja bubrežne funkcije nađena je posle korišćenja visoko osmolarnih u odnosu na nisko osmolarne kontraste.

Volumen aplikovanog kontrasta je glavni faktor na koji se može uticati u toku perkutane koronarne procedure. U jednom ispitivanju je davanje 600 ml ili više kontrasta u toku intervencije dovelo do pojave CIN u 50 % bolesnika sa dijabetom, a davanje 200 do 400 ml kontrasta je uzrokovalo CIN kod 20 % bolesnika. U ovom ispitivanju je sa svakih 100 ml povećanja količine kontrasta, rastao rizik pojave CIN za 30 %. Jodni kontrasti se klasifikuju prema osmolarnosti na visokoosmolarne, niskokontrastne i izoosmolarne. Pojava kontrastne nefropatije ređe je nastajala kod niskoosmolarnih u odnosu na visokoosmolarne kontraste. Izoosmolarni kontrast je takode ređe dovodio do pojave CIN⁴⁹⁹.

Još je 1968. godine predloženo korišćenje nejonskog niskotoksičnog kontrasta i od tada je veliki broj kontrasta razvijen. Kontrasti se razlikuju u osmolarnosti, viskoznosti i stepnu nefrotoksičnosti. Dele se na nisko i visokoosmolarne. Osmolarnost se izražava odnosom broja čestica joda u odnosu na ukupan broj rastvorenih čestica. Veći odnos izražava veće zadržavanje X zraka zbog većeg broja jodnih čestica po jedinici volumena. Kontrastni agens sa odnosom 1,5:1 je jonski monomer, hiperosmolarni 1000–2000. Nejonski monomer ili jonski dimer sa odnosom 3:1 je nisko osmolarni kontrast sa osmolarnošću 500–1000. Kontrast sa odnosom 6:1 ima osmolarnost oko 300. Prednost treba dati nisko i izoosmolarnim kontrastima. Faktori rizika za razvoj CIN uključuju visoko osmolarni kontrast, jonski kontrast, viskoznost kontrasta i veći volumen kontrasta.

Direktna veza između osmolarnosti i nefrotoksičnosti je utvrđena kod kontrastnih agenasa sa osmolarnošću preko 800. Meta-analiza 25 studija je pokazala da kontrastni agensi visoke osmolarnosti povećavaju rizik nastanka CIN kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću, ali ima uticaj i viskoznost kontrasta. Utvrđeno je da jonski kontrasti imaju veću nefrotoksičnost od nejonskih.

Prevenција kontrasne nefropatije

Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću i rizikom nastanka kontrastne nefropatije potrebno je najpre preispitati neophodnost izvođenja procedure sa korišćenjem kontrasnog agenasa. Potrebno je razmotriti mogućnost alterantivnog dijagnostičkog ispitivanja koje ne zahteva upotrebu kontrasta. Ukoliko je planirano davanje kontrasta, potrebno je prethodno odrediti serumski kreatinin i ponoviti analizu u narednih 48 sati, posle procedure.

Pre perkutane intervencije isključiti lekove koji imaju nepovoljan uticaj na bubrežnu funkciju, kao što su aminoglikozidi, nesteroidni antireumatici itd.⁴⁹⁹ Kod svakog bolesnika sa rizikom pogoršanja bubrežne funkcije potrebno je prethodno proceniti klirens kreatinina. Zbog rizika nastanka laktatne acidoze, ukoliko dođe do pojave CIN, a kod dijabetičara isključiti metformin dva dana pre intervencije, pogotovo ukoliko je klirens kreatinina ispod 40 ml/min.

Aдекватna hidracija bolesnika i smanjenje količine kontrasta predstavljaju najvažnije mere prevencije kontrastne nefropatije. Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću potrebna je priprema bolesnika i hidracija fiziološkim rastvorom pre intervencije. Tečnost se može davati intravenskim putem ili per os i pokazano je da je pareteralni način pouzdaniji, kao i da je izotonični rastvor bolji od hipotoničnog. Protokol koji se preporučuje u prevenciji CIN kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću je davanje 1 ml/kg/h, sa početkom 12 sati pre procedure i nastavkom još 12 sati posle procedure⁹⁹⁹. Bolesnici sa ozbiljnije narušenom kontraktilnom funkcijom miokarda se pripremaju obazrivije, sa laganijom hidracijom i potrebno je pratiti diurezu, a takođe i simptomatski status da bi se izbeglo pogoršanje srčane insuficijencije.

Hidracija je pouzdan način zaštite bolesnika od pojave CIN⁹⁹⁹. U jednom ispitivanju serumski kreatinin je porastao preko 0,5 ml/dl kod 34,6 % bolesnika koji su tečnost uzimali oralno u poređenju sa 3,7 % bolesnika koji su intravenski dobijali fiziološki rastvor u toku 24 sata, počevši 12 sati pre procedure. Prolongiranu intravensku infuziju tečnosti je teško sprovesti kod ambulantnih bolesnika, zbog kratkog boravka u bolnici. Jedno ispitivanje je poredilo intravensko davanje tečnosti 12 sati pre procedure i 12 sati posle, sa oralnim uzimanjem tečnosti i pojedinačnom intravenskom infuzijom nakon procedure. Nađeno je manje pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika koji su dobijali intravensku infuziju tečnosti.

Malo ima relevantnih informacija u vezi farmakoloških intervencija u prevenciji CIN⁹⁹⁹. Kod visoko rizičnih bolesnika mogu se davati N-acetilcistein i askorbinska kiselina, pored hidracije bolesnika. Pojedine studije su pokazale efikasnost preventivnog davanja natrijum bikarbonata.

Pretpostavljeno je da alkalizacija tubulame tečnosti može koristiti u smanjenju nivoa slobodnih kiseoničkih radikala. Pokazano je manje narušavanje bubrežne funkcije kod bolesnika koji su dobijali i izotonički rastvor natrijum-bikarbonata.

N-acetil cistein može da smanji nefrotoksičnost kontrasnog agenasa preko antioksidantnog i vazodilatatornog efekta. Veći broj studija nije pokazao značajniji uticaj ovog agenasa u smislu prevencije CIN, ali se ovi rezultati moraju tretirati sa oprezom s obzirom na veliku heterogenost nalaza. Nisu utvrđeni ni efekti N acetil cisteina na dugoročnu prognozu bolesnika posle PCI, i potrebna su dodatna ispitivanja.

Forsirana diureza korišćenjem furosemda, manitola, dopamina ili kombinacijom ovih nije smanjila učestalost kontrasne nefropatije u poređenju sa hidracijom. Odsustvo korisnih efekata može se objasniti i negativnim bilansom tečnosti. Desetak studija je ispitivalo različite hidracione protokole i korišćenje diuretika u nastanku kontrastne nefropatije. U četiri studije je komparirana forsirana diureza korišćenjem furosemda ili manitola, uz hidraciju bolesnika, i tri od ovih studija su pokazale pogoršanje CIN-a pod uticajem diuretika.

Studije sa manjim brojem ispitanika u kojima su procenjavani vazodilatatori tipa atrijskog natriuretetskog

peptida, neselektivnih antagonista endotelinskih receptora, dopamina, fenoldopama nisu uspele da pokažu efikasnost u smanjenju pojave kontrasne nefropatije posle PCI. Razlog je verovatno i velika heterogenost ispitivanih populacija u studijama.

Literatura

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-147.
2. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000; 102:2966-2972.
3. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1113-1119.
4. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:66-72.
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention. Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
6. McCullough PA. Beyond serum creatinine: defining the patient with renal insufficiency and why? *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 1:S2-6.
7. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
8. Gmberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;55:66-72.
9. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2,256 patients. *Circulation* 2000;101:604-10.
10. Daffig G, Mintz GS, Mehran R, et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999;99:3149-54.
11. Tepe M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343: 180-4
12. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9

Abstract

Contrast nephropathy and percutaneous coronary interventions

Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Zoran Perišić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović, Aleksandar Stojković, Boris Djindjić, Emina Dimitrijević, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Slavoljub Mitov

Clinic for Cardiovascular diseases, Clinical center Niš

Contrast-induced nephropathy is associated with significant consequences, including prolonged hospitalization, the requirement for dialysis, and an increased risk of death. Clinical outcomes associated with acute renal failure following cardiac catheterization can be catastrophic, with an in-hospital mortality rate of 20 % in unselected patients and a 1-year mortality rate of up to 66 % in patients with acute myocardial infarction and preexisting renal dysfunction. Nephropathy induced by contrast media is a recognized complication of diagnostic and therapeutic procedures requiring parenteral administration of contrast and is the third leading cause of hospital-acquired acute renal failure, accounting for 12 % of cases.

Key words: contrast agents, acute renal failure, contrast nephropathy

Medikamentozna terapija nakon akutnog koronarnog događaja

Svetlana Petrović Nagorni¹, Snežana Ćirić Zdravković^{1,2}, Dragana Stanojević¹

¹ Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Sažetak

Sekundarna prevencija podrazumeva terapiju nakon ireverzibilnog gubitka funkcije kao što je infarkt miokarda ili posle revaskularizacione terapije. Cilj je nastavak borbe protiv faktora rizika: prevencija nastanka novih koronarnih događaja; povećano preživljavanje i prevencija iznenadne srčane smrti.

Mere podrazumevaju: redukciju koronarnih faktora rizika, opšte i nefarmakološke mere lečenja; farmakološko lečenje; revaskularizaciju miokarda; identifikaciju i lečenje udruženih bolesti koje mogu da pogoršaju anginu pectoris. Sekundarna prevencija podrazumeva primenu pravila **ABCDE**: **A** – antiagregaciona terapija; ACE inhibitori; **B** – beta-blokatori; blood pressure (krvni pritisak) regulacija; **C** – cholesterol (lečenje statinima); cigarete; **D** – dijeta, diabetes mellitus; **E** – edukacija, exercise (vežbanje).

Ključne reči: sekundarna prevencija, farmakološka terapija, pravilo ABCDE

Sekundarna prevencija predstavlja terapijske mere zbog ireverzibilnog gubitka funkcije nakon infarkta miokarda (IM), ili posle bilo koje revaskularizacione terapije¹. Ubrajaju se i stanja nakon cerebrovaskularnog infarkta (CVI) ili reverzibilnog događaja tipa transitornog ishemijskog ataka (TIA).

Cilj sekundarne prevencije je:

- nastavak borbe protiv faktora rizika (produžetak primarne prevencije);
- prevencija nastanka novih koronarnih događaja;
- povećano preživljavanje;
- prevencija iznenadne srčane smrti².

Pitanje je da li treba razdvajati primarnu i sekundarnu prevenciju jer su prisutni zajednički faktori rizika, a često je i medikamentozna terapija istovetna.

Sekundarna prevencija je neophodna, jer je usmerena ka pacijentima sa visokim kardiovaskularnim rizikom: preležan infarkt miokarda sa simptomatskom srčanom insuficijencijom (SI); stanja nakon preležanog infarkta miokarda sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore; stanja nakon by pass operacije ili perkutane koronarne intervencije (PCI); nakon šloga ili tranzitornog ishemijskog ataka.

Sekundarna prevencija je veoma važna, jer je u odnosu dalje terapije procenat spontanih smrti jako visok¹.

Sekundarna prevencija podrazumeva:

- redukciju koronarnih faktora rizika;
- opšte i nefarmakološke mere lečenja (promena načina života);
- farmakološko (medikamentozno) lečenje;

- revaskularizaciju miokarda (balon dilatacija – PTCA; aortokoronarna by pass hirurgija – CABG);
- identifikacija i lečenje udruženih bolesti koje mogu da pogoršaju angina pectoris (anemija, hipertireoza, groznica, infekcija, depresija)².

Farmakološka terapija

Nakon preležanog infarkta miokarda postavlja se pitanje šta je poželjan farmakološki efekat.

- Antiaterogeni efekat (pokazuju ACE inhibitori, beta-blokatori, statini, riblje ulje).
- Stabilizacija plaka sa prevencijom rasta i rupture koronarnog plaka (ACE inhibitori, statini).
- Efekta inhibicije trombocita koji u slučaju rupture plaka može prevenirati trombotične sekvele kao što je reinfarkt miokarda (acetil saliciln.kis., klopidogetrel, prasugrel, tikagrelor, tiklopidin).
- Miokardna protekcija u smislu prevencije dilatacije komora (remodelovanje) sa posledničnim oštećenjem pumpne funkcije ili iznenadnom srčanom smrću (ACE inhibitori, beta-blokatori).

Zbog svih svojih farmakoloških efekata ovi medikamenti se koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji¹.

Statini

Najefikasniji lekovi za snižavanje serumskog holesterola su statini. Međutim, dokazano je da nastaje obnavljanje endotelne funkcije i pre značajnog sniženja nivoa serumskog holesterola, što ukazuje da statini pokazuju

dodatne efekte na endotelnu funkciju nezavisno od redukcije holesterola³.

Uloga statina je višestruka:

- poboljšava endotelnu funkciju povećanjem bioraspoloživosti azotmonoksida;
- olakšava re-endotelizaciju;
- stabilizuje plak redukcijom lipida, makrofaga i proteolitičnih enzima;
- normalizuje fibrinolitičku aktivnost povećavajući ispoljavanje tkivnog tipa plazminogen aktivatora;
- smanjuje oksidativni stres;
- smanjuje nivo inflamatornih markera;
- inhibira agregaciju trombocita;
- pokazuje antikoagulantne efekte;
- smanjuje aktivnost tkivnog faktora, što dovodi do poremećaja kaskade koagulacije krvi.

Presudna uloga statina u smanjenju koronarnih događaja i snižavanju totalnog mortaliteta dokazana je brojnim studijama. HEART Protection Study je pokazala da je suština problema u sastavu aterosklerotičnog plaka i da je to važnije nego sama protruzija plaka u lumen koronarne arterije. Statini menjaju sastav aterosklerotičnog plaka u smislu smanjenja lipidne osnove i zadebljanja fibrozne kape. To dovodi do stabilizacije i zadebljanja fibrozne kape. To dovodi do stabilizacije plaka, tj. manje je sklon rupturi ili erozijama i posledičnoj aterosklerozi koja je uzrok akutnom koronarnom događaju.

Po broju spašenih bolesnika u sekundarnoj prevenciji na 100 lečenih pacijenata, statini su isplativiji i vredniji od drugih grupa lekova⁴.

Mnogobrojne studije dokazuju značaj statina u lečenju i prevenciji koronarnih događaja. LIPS studija je ukazala da pacijenti koji su imali interventnu revaskularizaciju (PTCA sa implantacijom stenta) uz statin imaju manje vaskularnih događaja nego oni samo sa interventnom revaskularizacijom bez statina⁵. CARE studija sa 4159 pacijenata, sa normalnim vrednostima holesterola i AIM, pratila je 5 godina pacijente sa 40 mg pravastatina. Broj fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja je 10,2 % u grupi sa statinom, dok je u kontrolnoj placebo grupi 13,2 %⁶. 4S studija je obuhvatila 4444 pacijenata sa hiperholesterolemijom i anamnezom AMI ili APS. Pacijenti su praćeni 5, 4 godina sa 20 mg simvastatina ili placebo. Mortalitet u placebo grupi je 12 %, a u grupi sa simvastatinom 8 %^{7,8}.

Antitrombocitni lekovi

Ishemijska bolest srca podrazumeva prisustvo ateroskleroze i tromboze. Tromb nastaje kao posledica poremećenog odnosa između protrombotskih i antitrombotskih mehanizama, koji deluju na endotel krvnih sudova. U osnovi je prisutno mehaničko oštećenje krvnog suda (ateroskleroza), uz kasniju aktivaciju trombocita, antifibrinskih i prokoagulantnih faktora. Nastaje oštećenje endotela što dovodi do poremećaja vazoregulacije (vazokonstrikcija). Zbog svojih svojstava atezije, aktivacije i agregacije, trombociti imaju najvažniju ulogu u formiranju tromba². Okidači za aktivaciju trombocita su tromboxan A2, epinefrin, kolagen i adenozin difosfat (ADP). Velika meta-analička studija (The Anti-

thrombotic Therapy Trialists'-ATT), gde je analizirano 287 studija objavljenih od 1997. godine sa 135 000 pacijenata, bavila se upoređivanjem antitrombocitne terapije i placebo terapije. Kod 77 000 pacijenata poređena su dva antitrombocitna leka. Antitrombocitna terapija je redukovala 22 % ($p=0,0001$) u odnosu na iznenadnu srčanu smrt, nefatalni cerebrovaskularni insult ili nefatalni infarkt miokarda⁹.

Antiagregacioni lekovi deluju:

- blokadom enzima ciklooksigenaze (acetil-salicilna kiselina);
- inhibicijom fosfodiesteraze (dipiridamol); inhibicijom ADP (tiklopidin, klopido-grel);
- blokadom trombocita IIb/IIIa (abciximab; tirofiban)².

ASPIRIN je jedan od najstarijih lekova. Otkriven i korišćen od strane starih Grka još u petom veku. Godine 1828. u Nemačkoj je izolovana aktivna supstanca. Posebno je analgetski i anti-inflamatorni efekat, ali za kardiologiju je važan njegov antiagregacioni efekat. Brojne studije dokazuju značaj aspirina. 3000 pacijenata sa stabilnom anginom pectoris u toku praćenja efekta aspirina ukazalo je na smanjenje nastanka nepovoljnih kardiovaskularnih događaja za 33 %¹⁰. Studija sa 2368 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i 8586 nedijabetičara u periodu od 5 godina pokazala je da su povoljni efekti aspirina izraženiji kod dijabetičara nego nedijabetičara¹¹.

KLOPIDOGREL je moćan antiagregacioni preparat. CAPRIE studija je pratila 19 185 pacijenata sa preležanim IM, šlogom ili perifernom arterijskom bolešću, u periodu od 18 do 21 meseca. Prisutna je redukcija od 8,7 % u odnosu na novi vaskularni događaj ili iznenadnu srčanu smrt ($p=0,043$). Meta-analiza 4 studije (22656 pacijenata sa visokim rizikom od vaskularnih događaja) pokazala je da klopido-grel ima značajnu prednost u odnosu na aspirin u sekundarnoj prevenciji CVI, AIM i ponovnih hospitalizacija uz najmanje prateće komplikacije (gastrointestinalna krvarenja), ali je povećana incidenca neutropenija, raša i dijareje (do 1 %)¹². CURE studija je pokazala da je kombinacija klopido-grela i aspirina efikasnija od davanja samo aspirina. Klopido-grel je značajno skuplji lek, a efekti nisu toliko značajno bolji da bi se klopido-grel uključio u rutinsku terapiju umesto aspirina¹³. Zbog značaja ove grupe lekova, pratećih neželjenih efekata i pojave rezistencije na poznate preparate otkriveni su novi antiagregacioni lekovi.

TIKAGRELOR je noviji moćan antiagregacioni lek. Nakon akutnog koronarnog događaja kombinuje se sa acetylsalicilnom kiselinom, izuzev ako je to specifično kontraindиковano. Tikagrelor je primarno supstrat CYP3A4 i blagi inhibitor CYP3A4. Takođe, lek je supstrat P-gp i slab inhibitor P-gp. Tikagrelor je selektivni antagonist receptora adenozin difosfata (ADP) koji deluje na ADP receptor P2Y12 i koji sprečava aktivaciju i agregaciju trombocita posredovanu sa ADP. PLATO studija je uključivala 18624 pacijenta sa akutnim infarktom miokarda, koji su u nastavku terapije dobili tikagrelor (2x90mg) i ASA. Rezultati ukazuju da je tikagrelor superiorniji od klopido-grela koji se primenjivao u dozi od 75 mg na dan. U ranom period praćenja do mese dana apsolutno smanjenje rizika (ARR) je 1 %, a relativno smanjenje ri-

zika (RRR) 12 %. Nakon godinu dana praćenja ARR je 1,9 %, a RRR 16 %. Kombinovani ukupni cilj efikasnosti i bezbednosti (KV smrt, moždani udar, ukupna veća krvarenja) u PLATO studiji ukazuje da korist od efikasnosti leka tikagrelor u poređenju sa klopido-grelom nije umanjeno događajima sa većim krvarenjem (ARR 1,4 %; RRR 8 %; HR 0,92; $p=0,0257$) tokom perioda od 12 meseci posle akutnog koronarnog događaja¹⁴.

PRASUGREL ima deset puta jaču aktivnost od klopido-grela. Manji je broj ne-respondera i brži je efekat. TRITON-TIMI studija sa 13608 pacijenata sa preležanim infarktom miokarda i urađenim PCI i sa terapijom 60 mg prasugrela u AIM, a zatim 10 mg dnevno ili tbl klopido-grel 300 mg u jednoj dozi, a zatim 75 mg. U odnosu na novi koronarni događaj ili iznenadnu srčanu smrt rezultat kod klopido-grela je 12,1 % u odnosu na 9,9 % u pacijenata sa prasugrelom¹⁵. Problem su značajna gastrointestinalna krvarenja.

Novi preparati **AZD 6140 i cangrelor** se za sada neće koristiti u sekundarnoj prevenciji (intravenska primena). Nisu zaživeli u rutinskoj primeni¹⁵.

Dipiridamol se ne preporučuje kao antiagregacioni preparat jer pogoršava naporom izazvanu miokardnu ishemiju; tiklopidin se u kardiologiji danas značajno manje koristi zbog brojnih neželjenih efekata, posebno ozbiljne neutropenije i raša po koži¹⁶.

Preporuka

Antitrombocitnu terapiju treba započeti što ranije po postavljanju dijagnoze koronarne bolesti.

- Dnevna doza ASA od 75 mg do 325 mg (u USA dnevna doza 81 mg; 162 mg; 325 mg. U Evropi doze su 75 mg, 150 mg i 300 mg).
- ASA je lek prvog izbora i zamenjen je drugim lekom samo ako postoji prava senzitivnost na aspirin ili nepoželjni efekti ASA.
- Blokatori GP IIb/IIIa receptori se ne preporučuju kao rutinski trombocitni lekovi.
- Nakon akutnog koronarnog događaja klopido-grel se daje u dozi od 75 mg uz ASA od 75 do 325 mg do 12 meseci u zavisnosti od načina zbrinjavanja AIM.
- Kod neadekvatnog odgovora na klopido-grel uključuje se tikagrelor 2x90 mg.
- Kod pacijenata sa implantiranim DES (drug eluting stents) klopido-grel se daje u dozi od 75 mg zajedno sa ASA 6–12 meseci. Kada je implantiran BAR (bare metal stents) kombinacija se daje najmanje 4 nedelje.

Ace inhibitori

Neurohormon AT2 igra važnu ulogu u nastanku koronarne ateroskleroze različitim mehanizmima: AT2 utiče na endotelnu funkciju, jer je potentan vasopresor. Izaziva migraciju glatkomišićnih ćelija i aktivira makrofage i utiče na agregaciju trombocita. AT2 se stvara u plućima od AT1 preko ACE. Inhibicija ACE dovodi do usporavanja koronarne ateroskleroze i na taj način prevenira nastanak koronarnih događaja¹⁷.

Nekoliko velikih ozbiljnih studija bavilo se efikasnošću ACE inhibitora u pacijenata sa preležanim IM.

Problem predstavlja vreme započinjanja terapijom ACE inhibitorima u odnosu na AIM. U nekim studijama terapija je započinjana 24 sata nakon IM, u drugim nekoliko nedelja ili meseci nakon IM. Uloga ACE inhibitora u sekundarnoj prevenciji najbolje se dokazuje rezultatima HOPE studije. Pacijenti (9297) su bili sa visokim rizikom za KV događaje, stariji od 55 godina, uz prisutvo dijabetesa i najmanje još jednog faktora rizika, ali bez srčane insuficijencije. Dokazano je da 10 mg ramiprila dovodi do zaustavljanja ili usporavanja procesa ateroskleroze. Četvorogodišnje praćenje je pokazalo da pacijenti koji su dobijali ramipril pokazuju 16 % redukcije srčane smrti u odnosu na placebo grupu (10 %). Kod iznenadne srčane smrti redukcija je kod pacijenata sa ramiprilom 22 %¹⁸. Analiza dveju studija HOPE i MICRO-HOPE pokazuje značajnu korist ramiprila na KV događaje i na usporavanje nefropatije kod 3577 pacijenata sa diabetes mellitus-om. Efekat u prevenciji KV komplikacija je veći nego u lečenju arterijske hipertenzije¹⁷.

Sistemski pregled studija SAVE, AIRE, TRACE i SOLVD studije pacijenata sa SI pokazuje signifikantnu redukciju svih srčanih uzroka smrti na 15 % u odnosu na kontrolnu grupu (11 %) – jednogodišnje praćenje. Četvorogodišnje praćenje pokazuje redukciju srčane smrti za 20 %, za ponovni IM ili ponovne hospitalizacije u 28 % slučajeva^{17;19}.

PREPORUKA za primenu ACE inhibitora:

- pacijenti sa APS, sa HTA uz disfunkciju leve komore ili sa SI;
- pacijenti sa AKS, HTA i SI;
- svi pacijenti nakon AIM, naročito infarkt prednjeg zida sa disfunkcijom LK;
- anamneza o preležanom IM i EF manjom od 50 %;
- pacijenti sa AKS i dijabetesom.

Beta-blokatori (BB)

Terapija beta-blokatorima donosi veliku korist pacijentima koji su preležali IM i imaju stabilnu AP. Značaj je ne samo u kontroli simptoma, već u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. BB smanjuju miokardni zahtev za kiseonikom smanjujući srčanu frekvencu i miokardnu kontraktilnost i redukujući adrenergičku aktivnost. To smanjuje nivo slobodnih masnih kiselina i menja miokardni metabolizam preuzimanja glikoze. Ovi mehanizmi stabilizuju koronarni plak i preveniraju njegovu rupturu. Meta-analiza 31 studije sa 24974 pacijenata dokazala je da dugotrajna upotreba BB dovodi do redukcije mortaliteta za 23 %. BB spašavaju 12 pacijenata na 1000 tretiranih BB¹⁷.

Svi noviji BB imaju svoje mesto u sekundarnoj prevenciji. Studije CHRISTMAS(20), CAPRICORN(21), PRECISE pokazale su ogroman značaj beta-blokatora karvedilola (kombinovani beta i alfa blokator) kod bolesnika sa hiberniranim miokardom, sa disfunkcijom leve komore i sa SI od II-IV NYHA funkcionalne grupe. To je otvorilo vrata za široku upotrebu BB.

PREPORUKE za upotrebu BB:

- inicijalna terapija kod pacijenata sa APS i prethodnim IM;
- kod pacijenata sa APNS i preležanim IM;
- kod pacijenata sa AIM i tahiaritmijom;

- kod stabilnih simptomatskih bolesnika sa SI, ali bez retencije tečnosti².

Blokatori receptora angiotenzina II

U sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca ovi lekovi nisu pokazali prednost u odnosu na inhibitore ACE. Studije OPTIMAAL i ELITE II nisu dokazale efikasnost i prednost losartana u odnosu na ACE inhibitor captopril¹⁷. VALIANT studija je rađena sa valsartanom u prevenciji restenoza kod bolesnika koji su lečeni implantacijom stenta i to sa kompleksnim koronarnim lezijama. Na 250 bolesnika pokazano je 50 % redukcije restenoze unutar stenta i za 58 % manje koronarnih reintervencija²². Ovi lekovi se preporučuju umesto ACE inhibitora kada se oni zamenjuju zbog angioedema ili kašlja. Mogu se dati pacijentima sa kompleksnim lezijama na koronarnim arterijama, lečenim implantacijom endovaskularnih proteza (stent).

Nitrati i antagonisti kalcijuma

Zajedno sa beta-blokatorima, nitrati i antagonisti kalcijuma predstavljaju glavne lekove za kontrolu simptoma u stabilnoj angini pectoris. Ova grupa lekova ne koriste se u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, sem amlodipina²³. GISSI-3 studija pokazala je da nitrate ne treba koristiti u prevenciji, jer ne smanjuju mortalitet niti nove koronarne događaje¹⁷.

Oralna antikoagulantna terapija

Ova grupa lekova može se koristiti u sekundarnoj prevenciji, ali mnogobrojne studije posebno ASPECT-2 i WARIS-2 rađene na 4623 pacijenta, dokazuju da nema mesta za njihovu široku upotrebu i potiskivanje aspirina u prevenciji. Ove studije su ukazale da ima mesta zajedničkoj upotrebi aspirina i antikoagulantne terapije i da dolazi do redukcije smrtnog ishoda i reinfarkta miokarda u 32 % slučajeva, uz veliki rizik od ozbiljnih krvarenja¹⁷.

PREPORUKE za upotrebu OAT u sekundarnoj prevenciji su:

- sekundarna prevencija IM kod postinfarktnih bolesnika koji ne mogu da uzimaju ASA;
- bolesnici sa perzistentnom fibrilacijom pretkomora (FA);
- bolesnici sa trombom u levoj komori;
- bolesnici sa velikim segmentnim ispadima u kontraktilitetu (aneurizma) i loša EF %;
- bolesnici sa paroksizmalnom FA.

Hormonska supstituciona terapija kod žena

Studije HERS II i WOMENS's Health Initiative su ukazale na negativne rezultate u sekundarnoj prevenciji, te se ovi lekovi ne koriste u te svrhe²⁴.

Antioksidansi

Upotreba ovih preparata nije dokazala značaj u sekundarnoj, kao ni u primarnoj prevenciji²⁵.

Revaskularizacija miokarda

Sekundarna prevencija je nezamisliva bez perkutanih interventnih procedura (PTCA) i hirurške intervencije (aorto-koronarni by-pass).

PTCA su usavršene primenom novijih generacija endovaskularnih proteza-drug eluting stentova (DES) koji služe kao osnova za lagano oslabljavanje farmakološki aktivnih supstanci koje deluju na ćelijski ciklus u smislu blokiranja ekscesivne proliferacije intime (jedan od mehanizama restenoze). Time je značajno smanjena ova komplikacija²⁶. Zbog ekonomskih razloga ovi stentovi se koriste kod visoko rizičnih lezija za restenozu (mali kalibar krvnog suda, lezija kod dijabetičara, bifurkacione lezije).

Koronarna hirurgija je napredovala u smislu dalje redukcije operativne smrtnosti i perioperativnih komplikacija, kao i prolongiranja prohodnosti bypass graftova širom primenom arterijskih umesto venskih graftova. Rade se i hirurgije na kucajućem srcu.

Druge bolesti i stanja koje mogu uticati na koronarnu bolest

Pored anemije, hipertireoze i infekcije, posebno mesto zauzima DEPRESIJA. Dokazano je postojanje veze između depresije i loše prognoze, kao i rizik od društvene izolacije. Potreban je povratak svakodnevnim poslovima, i u porodici i na poslu; uspostavljanje normalne polne aktivnosti; kod nekih pacijenata dovoljan je stručni savet, a kod nekih uključivanje lekova iz grupe antidepresiva.

Zaključak

Nakon preležanog infarkta miokarda, potrebne su **redovne kontrole** kardiologa. U početku mesečni pregledi, zatim na 3–4 meseca, zatim dva puta godišnje. Potrebno je sprovoditi mere usmerene na **uklanjanje faktora rizika**; primeniti odgovarajuće **lekove**, promeniti **način života**. Neophodna je **psihosocijalna podrška**.

U sekundarnoj prevenciji potrebno je primeniti pravilo **ABCDE (27)**:

- A** – antiagregaciona th; ACE inhibitori;
- B** – beta blokatori; regulacija krvnog pritiska (blood pressure);
- C** – cholesterol (statini), cigarete (prestanak pušenja);
- D** – dijeta; diabetes mellitus;
- E** – edukacija; exercise (vežbanje).

Literatura

- Schulz W, Darius H, Kober G. Secondary prevention of cardiovascular diseases in Cardiovascular Therapy in Scientific Publishers Stuttgart, 2002; 451-456.
- Ostojčić M, Dimković S, Vukčević V i sar. Sekundarna prevencija ishemijske bolesti srca .u Prevencija ishemijske bolesti srca. Nacionalni vodič kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002; 173-191.
- Hausson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685-95.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002; 360: 7-22.

5. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. LIPS study. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
6. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. CARE study. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyr LA, et al. 4S study. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
9. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995;308:81-106.
10. Ridker PM, Manson JE, Gaziano IM, Buring IE, Hennekens CH. Low dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-839.
11. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, et al. Effect of aspirin treatment on survival in non insulin diabetic dependent patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Group. *Am J Med* 1998;105:494-497.
12. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
13. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary 2001;104:2007-2011.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
15. Gitt A, Betriu A. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. In Montalescot Gilles; Goals of effective platelet inhibition. *European Heart J Supplements* 2008;A4-10.
16. Taneja A, Millick U, Flather M. Antiplatelet agents. In Deepak L Bhatt. *Acute Coronary Syndromes. Remedica*, London 2004:65-68.
17. Boersma E, Bax J, Poldermans D. Long-term prevention strategies. In: Deepak L. Bhatt. *Acute Coronary Syndromes. Remedica*. London 2004:140-143.
18. The Heart Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-155.
19. The AIRE Study investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survival of acute myocardial infarction with Clinical Evidence of Heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
20. Packer M, Colluci WS, Sackner Bernstein JD. Double blind placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: The Prewcise Trail, *Circulation* 1996;94:2793-2799.
21. Dargie HJ, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-1390.
22. Peters S, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type IIb/c lesions: The VAL-PREST Trial. *J Invasive Cardiol* 2001;13(2):93-97.
23. Dunselman PHJM, van Kempen LHJ, Bouwens LHM, et al. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am J Cardiol* 1998;81:128.
24. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 2001;285:206.
25. Tagney CC, Rosenson RS. Antioxidants in coronary heart disease: Vitamin E and beta carotene. *Up To Date* 2001;9, No2.
26. Silber SS, Albertsson P, Aviles FF, Camici GP, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
27. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al and the American College of Cardiology and the American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

Abstract

Contrast nephropathy and percutaneous coronary interventions

Svetlana Petrović Nagorni, Snežana Ćirić Zdravković, Dragana Stanojević

Cardiology Clinic, Clinical Center Nis, Serbia

Secondary prevention involves treatment after irreversible loss of function, such as myocardial infarct or after revascularization therapy. The goal is the continued fight against risk factors, prevention of occurrence of new coronary events; increased survival and prevention of sudden cardiac death. That includes: reduction of coronary risk factors, general and nonpharmacological measures of treatment, pharmacological treatment, revascularization, identification and treatment of associated diseases that may worsen angina pectoris. Secondary prevention involves the application of rules ABCDE which means A: antiaggregation therapy, ACE inhibitors; B: beta blockers, blood pressure control C: cholesterol (statin treatment); cigarette D: diet, diabetes mellitus; E: education, exercise (exercise).

Keywords: secondary prevention, drug therapy; ABCDE rule

Trojna antitrombotička terapija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i koronarnom bolešću

Milan Pavlović, Vladimir Stojanović, Nebojša Krstić, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Teodora Stanojlović, Miomir Randelović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Aleksandar Stojković, Ružica Janković, Svetlana Petrović-Nagorni, Tomislav Kostić, Nenad Božinović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak

Atrijska fibrilacija je najčešći razlog oralne antikoagulantne terapije i 20% ovih bolesnika ima pridruženu koronarnu bolest. Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindromom ili ugrađenim koronarnim stentom treba da dobiju oralnu antikoagulantnu terapiju u prevenciji kardioembolizma i dvojni antitrombotičnu terapiju u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma i u prevenciji tromboze koronarnog stenta. Protokol trojne antitrombotičke terapije ovih bolesnika nije ispitivan u velikim randomizovanim studijama i postoje samo konsenzusi radnih grupa, u vezi načina sprovođenja trojne terapije. Potrebno je trajanje trojne antitrombotičke terapije maksimalno skratiti, radi smanjenja hemoragijskog rizika i zato treba kada god je moguće u perkutanoj koronarnoj intervenciji koristiti BMS stent neobložen lekom.

Ključne reči: trojna antitrombotička terapija, rizik kardioembolizma

Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom uzimaju u prevenciji kardioembolizma oralnu antikoagulantnu terapiju. Atrijska fibrilacija je najčešći razlog (75%) trajne oralne antikoagulantne terapije i 20% ovih bolesnika ima pridruženu koronarnu bolest¹. Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom ili sa perkutanom koronarnom intervencijom i implantacijom stenta, treba da dobiju dvojni antitrombotičnu terapiju u prevenciji ponovljenog koronarnog događaja i tromboze stenta. Ovi bolesnici tako pored trajne oralne antikoagulantne terapije, imaju i dvojni antitrombotičnu terapiju i određeno vreme uzimaju trojni antitrombotičku terapiju. Monoterapija oralnim antikoagulantom je nedovoljna da prevenira trombozu stenta, kao što je dvojni antitrombotična terapija nedovoljna da prevenira kardioembolizam u atrijskoj fibrilaciji.

U proceni rizika moždanog udara i sistemske embolije u atrijskoj fibrilaciji koristi se CHA₂DS₂-VASc skor¹. Faktori rizika kardioembolizma su srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore), arterijska hipertenzija, starosna dob preko 75 godina, odnosno 65 godina, dijabetes melitus, prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (sistemska embolija), vaskularna bolest i ženski pol. Maksimalni skor je 9 u ovom sistemu procene rizika i sa porastom vrednosti skora raste rizik moždanog udara. CHA₂DS₂-VASc skor 2 prati rizik moždanog udara 1,3% godišnje, a skor 5 rizik 6,7% moždanog udara go-

dišnje. Preporuke evropskog udruženja kardiologa za antikoagulantnu terapiju bolesnika sa atrijskom fibrilacijom predlažu da se bolesnicima mlađim od 65 godina, bez faktora rizika (lone AF), ne daje trajna antikoagulantna terapija, zbog niskog rizika kardioembolizma. Bolesnicima koji imaju skor 2 ili više, potrebno je uključiti oralni antagonist vitamina K, ili neki novi oralni antikoagulans. Bolesnici sa umerenim rizikom kardioembolizma i skorom rizika 1 ukoliko su u mogućnosti da obezbede novi oralni antikoagulantni lek, treba da započnu antikoagulantnu terapiju. Odnos koristi i rizika terapije antagonistom vitamina K, kod bolesnika sa vrednošću skora rizika 1 ne opravdava u punoj meri preporuku uključivanja ovih lekova, i bolesniku se ostavlja mogućnost da izabere oralni antagonist vitamina K ili korišćenje antitrombotične terapije.

Bolesnici sa CHA₂DS₂-VASc skorom³ 2 treba da dobijaju trajnu antikoagulantnu terapiju podešavanjem doze oralnog antagonista vitamina K da INR bude 2-3. Mogu se koristiti novi oralni antikoagulantni lekovi: direktni inhibitor trombina dabigatran ili oralni antagonisti faktora Xa rivaroksaban ili apiksaban, i kod ovih lekova nije potreban monitoring antikoagulantnog učinka.

Ranija praksa je bila da se oralna antikoagulantna terapija uključuje bolesnicima dok postoji atrijska fibrilacija, a da se kasnije posle konverzije aritmije i stabilizacije sinus ritma isključi antikoagulantna terapija i vrati anti-

trombocitna terapija. Pokazalo se da su ovi bolesnici pod značajnim rizikom kardioembolizma, bez obzira što srčani ritam nije trajna atrijalna fibrilacija. AFFIRM studija je pokazala da se kod ovakvih bolesnika prilikom prijema na neuroško lečenje zbog akutnog moždanog udara registruje atrijalna fibrilacija na elektrokardigramu samo kod 42% bolesnika, i da se kod većine bolesnika u trenutku prijema beleži sinusni ritam. Preporuke predlažu da se bolesniku sa registrovanom atrijalnom fibrilacijom uradi procena rizika kardioembolizma, korišćenjem CHA₂DS₂-VASc skora, i da se bolesnicima sa skorom 2 ili više trajno uključi oralna antikoagulantna terapija.

Studija ACTIVE W je pokazala da paroksizmalnu atrijalnu fibrilaciju prati značajan rizik kardioembolizma, ne manji u odnosu na rizik trajne atrilne fibrilacije, i da je potrebno i ove bolesnike zaštititi antikoagulantnom terapijom^{2,3}. Antitrombocitna terapija pruža izvesnu profilaksu kardioembolizma i moždanog udara i aspirin 20% redukuje rizik kardioembolizma, a dodavanje klopido-grela aspirinu povećava efikasnost ovakve zaštite na 28%. Ipak dvojna antitrombocitna terapija ne pruža punu zaštitu od kardioembolizma, kakva se dobija korišćenjem oralnih antagonista vitamina K. Pet randomizovanih studija je pokazalo da varfarin redukuje rizik moždanog udara 65%, i ovaj lek je uveden kao standardna prevencija kardioembolizma u atrijalnoj fibrilaciji. Pokazano je da što je duže vremena bolesnik u terapijskom opsegu INR 2-3, veća je zaštita od kardioembolizma. Ukoliko je vreme u terapijskom rangu manje od 65% vremena oralna antikoagulantna terapija prestaje da bude efikasnija od dvojne antitrombocitne terapije, i ukoliko je vreme u terapijskom rangu manje od 58 %, gubi se efikasnost oralnih antagonista vitamina K.

Novi oralni antikoagulantni lekovi: direktni trombin inhibitor dabigatran 150 mg 2 puta dnevno i apiksaban 5 mg 2 puta dnevno pokazali su superiornost u prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, u odnosu na oralne antagoniste vitamina K. Dabigatran 110 mg 2 puta dnevno i rivaroksaban pokazuju zaštitu od moždanog udara i sistemskog embolizma koja nije lošija od učinka varfarina, ali je sigurnost terapije bolja i rizik krvarenja manji.

Dvojna antitrombocitna terapija je uvedena krajem 90-tih godina dvadesetog veka u sekundarnu prevenciju akutnog koronarnog sindroma i u prevenciju tromboze stenta, posle perkutanih koronarnih intervencija. Dužina dvojne antiagregacione terapije zavisi od kliničkog scenarija i posle akutnog koronarnog sindroma se dvojna terapija daje u trajanju 12 meseci. Kod elektivnih perkutanih koronarnih intervencija dužina dvojne antitrombocitne terapije zavisi od vrste implantiranog stenta. Nakon ugradnje BMS stenta, neobloženo lekom, daje se dvojna terapija najkraće mesec dana, a ukoliko se implantira DES stent obložen lekom, najkraće trajanje dvojne antitrombocitne terapije iznosi 3 do 6 meseci. Rizik tromboze stenta je veći ukoliko se perkutana koronarna intervencija izvodi u akutnom koronarnom sindromu i raste sa brojem implantiranih stenova i kod postojanja dijabetes melitusa.

Bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom i akutnim koronarnim sindrom ili ugrađenim koronarnim stentom tre-

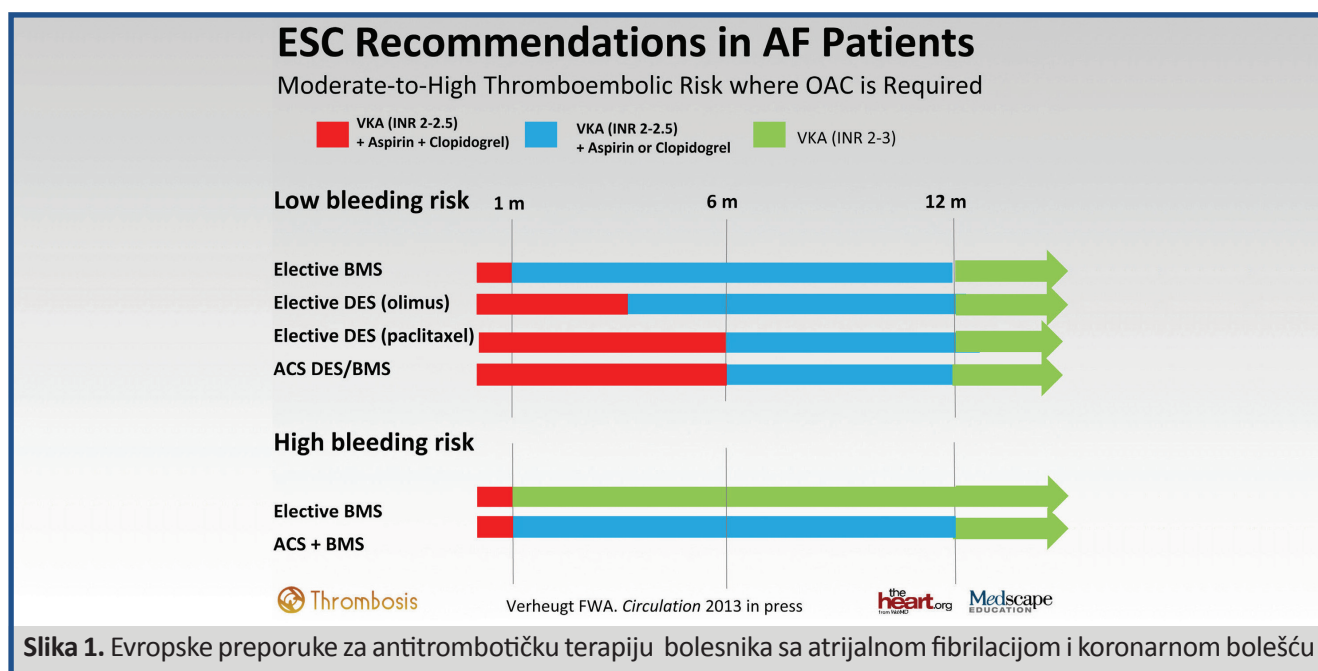
ba da dobiju oralnu antikoagulantnu terapiju u prevenciji kardioembolizma i dvojni antitrombocitnu terapiju u sekundarnoj prevenciji akutnog koronarnog sindroma i u prevenciji tromboze koronarnog stenta. Protokol trojne antitrombotičke terapije ovih bolesnika nije ispitivan u velikim randomizovanim studijama i postoje samo konsenzusi radnih grupa u vezi načina sprovođenja trojne terapije.

Japanska studija je pokazala da kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom pridružena atrijalna fibrilacija pogoršava prognozu bolesnika. Nadjeno je da istovremeno postojanje atrijalne fibrilacije, značajno povećava mortalitet bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u naredne tri godine. Nije nadjena udružena većeg mortaliteta ovih bolesnika sa povećanjem trombotičkih komplikacija, ali je nadjeno trostruko povećanje učestalosti hemoragijskih komplikacija, bolesnika koji su dobijali trojnu terapiju, i povezanost krvarenja sa povećanjem mortaliteta bolesnika. U ovoj studiji je nadjen lošiji ishod bolesnika lečenih trojnom antitrombotičkom terapijom u toku godinu dana, u odnosu na dvojni terapiju.

U WOEST studiji je ispitivan učinak antitrombotičke terapije 563 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i perkutanom koronarnom intervencijom sa ugradnjom stenta⁴. Bolesnici koji su dobili stent obloženim lekom su trojnu antitrombotičku terapiju uzimali u trajanju od godinu dana i ovu terapiju je pratila značajno veća učestalost TIMI major krvarenja, u odnosu na bolesnike koji su dobijali varfarin i clopidogrel. Zapaženo je u ovoj studiji i značajno povećanje trombotičkih komplikacija, koje je objašnjeno češćim obustavljanjem antitrombotičke terapije zbog krvarenja, ali i značajno veći ukupni mortalitet bolesnika. Potvrđeno je da je dugotrajna trojna antitrombotička terapija koju čine varfarin, aspirin i clopidogrel, praćena povećanim rizikom ozbiljnih krvarenja i da dvojna terapija varfarin klopido-grel može biti uspešnija u lečenju ovih bolesnika.

Neophodno je da se kod svakog bolesnika proceni rizik krvarenja i koristi se HAS-BLED skor u oceni hemoragijskog rizika antikoagulantne terapije^{1,5,6}. Faktori koji ukazuju na povećanu mogućnost krvarenja su arterijska hipertenzija sa sistolnim pritiskom preko 160 mmHg, abnormalnosti funkcije jetre ili bubrega, preležan moždani udar, ispoljeno ranije krvarenje, nestabilnost INR vrednosti, sa vremenom u terapijskom rangu manjim od 60%, starost bolesnika preko 65 godina i korišćenje alkohola i nekih lekova. Maksimalni skor u ovom sistemu može da bude 9 i sa porastom vrednosti skora raste rizik krvarenja. Bolesnici sa skorom 3 ili više smatraju se visokorizičnim za krvarenjem, sa učestalošću krvarenja preko 4% godišnje.

Bolesnici koji su na trojnoj antitrombotičkoj terapiji imaju različitu dinamiku rizika, u toku vremena, kardioembolizma u sklopu atrijalne fibrilacije, stent tromboze i hemoragijskih komplikacija^{7,8}. Rizik moždanog udara i sistemskog embolizma atrijalne fibrilacije je konstantan u toku vremena. Rizik stent tromboze je najveći u prvom mesecu (subakutna tromboza) i kasnije se smanjuje, posebno kada je ugrađen BMS stent neobložen lekom. Rizik krvarenja se može smanjiti ukoliko se agresivnija



trojna antitrombotička terapija daje kratko, samo u toku najrizičnijeg perioda za trombozu stenta, a zatim se terapija redukuje na varfarin i klopidogetrel. Nažalost veliki registri su pokazali da se u praksi vrlo često ne vodi dovoljno računa o individualnom riziku bolesnika, kako kardioembolijskom tako i hemoragijskom, prilikom određivanja terapije^{8,9}.

Situacija u praksi se dalje komplikuje sa uvođenjem novih antitrombotičkih lekova, blokatora P2Y₁₂ receptora tikagrelora i prasugrela, pored klopidogetrela koji je duže vreme u upotrebi. Novi antitrombotički lekovi su efikasniji u prevenciji trombotičkih komplikacija, ali imaju i veći hemoragijski rizik. Protokol lečenja dalje komplikuje pojava novih oralnih antikoagulantnih lekova dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana, pored oralnih antagonista vitamina K, koji su decenijama u upotrebi. Veliki broj mogućih kombinacija lekova, sa ne uvek predvidljivim balansom koristi od redukcije trombotičkog rizika i štete od povećanja hemoragijskog rizika, otežava u praksi određivanje najoptimalnijeg protokola lečenja bolesnika. Obzirom da ne postoji dovoljno informacija o učinku novih lekova u kombinacijama sa antitrombotičkim lekovima, preporučuje se da se u trojnoj terapiji koristi varfarin, i da se hemoragijski rizik umanju smanjenjem terapijskog ranga INR intervala na 2.0-2.5. Treba savetovati bolesnicima češće kontrole vrednosti INR, da bi se vreme u terapijskom rangu 2-2.5 što više produžilo, i na taj način smanjio rizik krvarenja. Preporuka je i da se pored aspirina koristi kao drugi antitrombotični lek klopidogetrel. Klopidogetrel je dugo u kliničkoj praksi i ima manji rizik krvarenja, u odnosu na nove antitrombotične lekove tikagrelor i prasugrel.

Potrebno je trajanje trojne antitrombotičke terapije maksimalno skratiti, radi smanjenja hemoragijskog rizika i zato treba kada god je moguće u perkutanoj koronarnoj intervenciji koristiti stent neobložen lekom. BMS stent omogućava skraćivanje dvojne antitrombotičke terapije, pa tako i trojne terapije na mesec dana. U poslednje vreme se od novog Cobalt-chromium stenta

očekuje mogućnost daljeg skraćivanja trajanja trojne antitrombotičke terapije. Bolesnici treba da dobiju inhibitor protonске pumpe pantoprazol, u cilju redukcije rizika gastrointestinalnog krvarenja. Krvni pritisak treba da bude stabilizovan i striktno kontrolisan, da bi se umanjio rizik hemoragijskih komplikacija.

Novi konsenzus dokument radne grupe za trombozu evropskog kardiološkog udruženja^{1,11} preporučuje da se kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i koronarnom bolešću, pre izbora strategije lečenja, proceni kardioembolijski rizik, rizik tromboze stenta i hemoragijski rizik. Bolesnici sa umerenim i visokim kardioembolijskim rizikom CHA₂DS₂-VASc³ 2 treba da dobiju oralni antagonist vitamina K (VKA). Ukoliko imaju mali hemoragijski rizik HAS-BLED < 3, treba da kod elektivnih perkutanih koronarnih intervencija, sa korišćenjem BMS, trojnu antitrombotičnu terapiju uzimaju jedan mesec i da u narednih 11 meseci pored VKA (INR 2.0-2.5) uzimaju jedan antitrombotični lek: aspirin ili klopidogetrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0 -3.0) bez antitrombotičnih lekova (slika 1).

Bolesnici sa malim hemoragijskim rizikom HAS-BLED < 3, koji u perkutanoj koronarnoj proceduri dobiju stent obložen lekom, treba da uzimaju trojnu antitrombotičku terapiju u trajanju od 3-6 meseci, u zavisnosti od vrste stenta, i da do navršenih 12 meseci od ugradnje stenta, pored VKA uzimaju jedan antitrombotični lek: aspirin ili klopidogetrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0 -3.0) bez antitrombotičnih lekova.

Bolesnici sa malim hemoragijskim rizikom HAS-BLED < 3, koji u akutnom koronarnom sindromu u perkutanoj koronarnoj proceduri dobiju stent (BMS ili DES), treba da uzimaju trojnu antitrombotičku terapiju u trajanju od 6 meseci, i da do navršenih 12 meseci od ugradnje stenta, pored VKA uzimaju jedan antitrombotični lek: aspirin ili klopidogetrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0 -3.0) bez antitrombotičnih lekova.

Bolesnici koji imaju visok rizik krvarenja HAS-BLED³ 3 treba da u elektivnoj perkutanoj koronarnoj interven-

ciji dobiju BMS stent i da se trojna terapija skрати na mesec dana. U narednih 11 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0–3.0) bez antitrombocitnih lekova.

Bolesnici koji imaju visok rizik krvarenja HAS–BLED³ 3, sa akutnim koronarnim sindromom i perkutanom koronarnom intervencijom, treba da dobiju BMS stent i da se trojna terapija skрати na mesec dana. U narednih 11 meseci pored VKA (INR 2.0–2.5) treba da uzimaju jedan antitrombocitni lek: aspirin ili klopidogetrel. Nakon 12 meseci ovi bolesnici nastavljaju VKA (INR 2.0–3.0), bez antitrombocitnih lekova.

Kod bolesnika koji imaju nizak ili umeren rizik kardioembolizma u atrijsalnoj fibrilaciji i CHA₂DS₂–VASc ≤ 1 ne treba uključivati antikoagulantnu terapiju. U lečenju koronarne bolesti se sprovodi standardna antitrombocitna terapija. Ako se ovakav bolesnik leči od akutnog koronarnog sindroma dvojna antitrombocitna terapija se sprovodi 12 meseci, a zatim se nastavlja aspirin.

U poslednje vreme se u prevenciju kardioembolizma u atrijsalnoj fibrilaciji uvode novi oralni antikoagulantni lekovi, umesto antagonista vitamina K¹¹. Ovi lekovi ne zahtevaju antikoagulantni monitoring, imaju manje interakcija sa hranom i lekovima, u odnosu na VKA, i manji rizik krvarenja. U upotrebi su direktni inhibitor trombina dabigatran i oralni antagonisti Xa rivaroksaban i apiksaban. Malo je podataka o kombinovanju ovih lekova sa antitrombocitnim lekovima, u terapiji atrijsalne fibrilacije i pridružene koronarne bolesti.

Literatura

1. Lip G, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen J, Cuisset T, Kirchhof P, and Marin F: Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) European Heart Journal (2010) 31, 1311–1318
2. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–1912.
3. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360:1266–1278.
4. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FWA, De Smet BJGL, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans ACM, Vis MM, Tijssen JGP, Van 't Hof AW, Ten Berg JM 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.
5. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170:1433–1441.
6. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126:1185–1193.
7. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary stenting. Eur Heart J. 2010;31:1311–1318.
8. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr., Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:522–534.
9. Schömig A, Sarafoff N, Seyfarth M Triple antithrombotic management after stent implantation: when and how? Heart. 2009;95:1280–1285.
10. Verheugt F: Antithrombotic Therapy During and After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2013;128:2058–2061
11. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Bruckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013;127:634–640.

Abstract

Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease

Milan Pavlović, Vladimir Stojanović, Nebojša Krstić, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Miodrag Damjanović, Goran Koraćević, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Teodora Stanojlović, Miomir Ranđelović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Aleksandar Stojković, Ružica Janković, Svetlana Petrović-Nagorni, Tomislav Kostić, Nenad Božinović

Clinic for Cardiovascular diseases, Clinical center Niš

According to current guidelines, all patients with a recent coronary artery stent placement should receive double antiplatelet therapy with a combination of aspirin plus clopidogrel to reduce the likelihood of acute and subacute stent thrombosis. The length of treatment depends on the type of the stent, with bare metal stents requiring at least 1 month and drug-eluting stents requiring 6 months of both antiplatelet drugs. The length of treatment of patients with acute coronary syndrome is 12 months of dual antithrombotic drugs. Atrial fibrillation carries a high risk for thromboembolic events and any patient with at least two moderate risk factors should be on oral anticoagulation with a vitamin K antagonist. Since atrial fibrillation and coronary artery disease with stent placement are common, it is not infrequent to treat patients with both these conditions, where triple antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel and oral antagonist of vitamin K would be needed. However, concerns about increased bleeding risk do exist and clinicians are uncertain about how to manage this difficult clinical situation—especially since there are no large randomised trials to guide clinical practice regarding this particular issue.

Key words: triple antithrombotic therapy, cardioembolism risk

Primarna i sekundarna prevencija naprasne srčane smrti u koronarnoj bolesti

Tomislav Kostić, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Predrag Cvetković, Mirko Krstić, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Sonja Šalinger Martinović, Dragana Stanojević, Milan Živković, Nenad Božinović

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

Sažetak Iznenadna srčana smrt predstavlja izuzetno veliki problem u srednje i visoko razvijenim zemljama, jer je često njena ekspresija istovremeno i poslednja. Veći broj studija je potvrdio da su maligne aritmije neposredni uzrok smrti. Etiologija poremećaja srčanog ritma može biti vezana za osnovno srčano oboljenje, ali može biti i idiopatska. Ventrikularna fibrilacija (VF) i ventrikularna tahikardija (VT) su najčešći uzroci nagle srčane smrti prvih sati posle AIM. Prevencija naprasne srčane smrti ugradnjom ICD predstavlja terapiju izbora.

Ključne reči: iznenadna srčana smrt, ventrikularna fibrilacija, implantibilni kardioverter

Iznenadna srčana smrt predstavlja izuzetno veliki problem u srednje i visoko razvijenim zemljama, jer je često njena ekspresija istovremeno i poslednja. Veći broj studija je potvrdio da su maligne aritmije neposredni uzrok smrti. Etiologija poremećaja srčanog ritma može biti vezana za osnovno srčano oboljenje, ali može biti i idiopatska.

Ventrikularna fibrilacija (VF) i ventrikularna tahikardija (VT) su najčešći uzroci nagle srčane smrti prvih sati posle AIM. Nastaju najčešće u toku prvog sata odnosno prvih 24 sata. Poslednjih 40 godina sa organizacijom koronarnih jedinica hospitalni mortalitet se smanjio sa 30 % na 10–15 %, pre svega zbog prevencije i lečenja poremećaja ritma i sprovođenja. Ventrikularna tahikardija se može javiti u vidu nonsustained (u trajanju <30s) ili sustained VT (trajanja >30 s). Često mogu biti praćene sinkopama, što zavisi pre svega od hemodinamske situacije AIM. Ventrikularna fibrilacija (VF) je najčešća prvog sata po nastanku infarkta, a zatim se učestalost smanjuje u toku prvih 24–48h. U prva 4 sata se dešava do 80 % svih VF u AIM. Epidemiološki podaci pokazuju da je učestalost primarne fibrilacije značajno smanjena najverovatnije zbog korekcije elektrolitskih poremećaja, zbog terapijskih mera kojima se smanjuje veličina infarkta, kao i zbog rane upotrebe B blokatora. Za razliku od VF koja je izazvana ishemijom miokarda i koja je najčešća prvih sati, VF uzrokovana velikom nekrozom, teškom srčanom insuficijencijom, aneurizmom leve komore, i drugim teškim komplikacijama AIM, javlja se kasnije, posle 48 h (sekundarna fibrilacija) i ima lošu prognozu¹. Danas je pažnja usmerena na prehospitarnu fazu zbrinjavanja bolesnika sa AKS i STEMI jer je u ovoj

fazi i dalje veliki mortalitet, a mogućnosti za bolje lečenje su ograničene. One ne zavise samo od lekara i dobre organizacije prehospitalne službe, već i od edukacije široke populacije stanovništva o značaju brzog javljanja prilikom pojave bola u grudima, ali i od organizovanja mogućnosti reanimacije na terenu ne samo do medicinskog kadra, kao i pristupačnosti defibrilatora na mestima velikih okupljanja. VF i VT može da prekine samo primena DC šoka odnosno upotreba defibrilatora, a do njegove primene neophodno je sprovesti reanimaciju bolesnika i održavati vitalne funkcije srca i mozga. Pojava ovih vitalno ugrožavajućih poremećaja ritma ne zavisi od veličine nekroze, pa i sasvim mali infarkti koji inače imaju dobru prognozu mogu da se završe naglom smrću. Kao najčešći uzroci nastanka aritmija danas se navode dodatni endogeni faktori kao što su: ishemija, insuficijencija srca, hipokalijemija, autonomni disbalans, hipoksija, acido-bazni disbalans. Potreba da se poremećaj ritma i provođenja leči i kojom brzinom zavisi pre svega od njegovog uticaja na hemodinamski status.

Implantabilni kardioverter defibrilatori (ICD) su uređaji koji su napravljeni da prvenstveno sprovedu terapiju ugrožavajućih poremećaja srčanog ritma. Danas, savremeni ICD uređaji su izgledom i funkcijom bliski standardnim bradikardnim pejsmejkerima. Koriste litijumsko-vanadijumsku bateriju zbog pouzdanosti izvora energije i potrebe za predajom veće količine energije u kratkom vremenskom periodu. Raniji defibrilatori su predviđali epikardne patch elektrode, zbog kojih je bilo neophodno operaciju raditi torakotomijskim pristupom, do danas kada se plasiranje elektrode vrši endovaskularnim putem, praktični isto kao i kod standardnih

antibradikardnih pejsmejкера. Detekcija poremećaja srčanog ritma je specifična i osnovna funkcija ICD. Ova detekcija je zasnovana na srčanom ritmu, frekvenciji, ali zahteva individualno programiranje, praktično za svakog pacijenta. Detekcioni kriterijumi u ICD evoluirali su najmanje koliko i terapijski. U početku je jedini detekcioni kriterijum bio broj detektovanih R-R intervala, da bi se do današnjeg vremena usavršavali detekcioni algoritmi koji su imali zadatak da spreče maldetekciju VT, VF, lažnu detekciju VT/VF umesto pretkomorskih aritmija ili sinusne tahikardije. Najveći napredak u tehnološkom smislu predstavljalo je uvođenje postepene tiered terapije koja podrazumeva da se detektovana VT tretira sa najmanje agresivnom terapijom, antitahikardnom burst stimulacijom različitog trajanja V-V stimulusa. Zatim nakon serije progresivno agresivnijih opcija ATP-a primenjuje se sinhrona kardioverzija manjom jačinom struje, a na kraju defibrilacija maksimalnom jačinom struje (30–40 J). U slučaju VF, odmah se primenjuje maksimalna jačina DC šoka, sa mogućnošću promene polariteta².

Indikacije za ugradnju i terapiju implantabilnim kardioverter defibrilatorom

Klasa I

– Kod bolesnika koji su preživeli srčani zastoj koji je bio posledica VF ili hemodinamski ugrožavajuće VT, a da je moguće isključiti uzroke koji su posledica reverzibilnih stanja (A).

– Kod bolesnika sa strukturnim oboljenjem srca i spontano nastalim VT (B).

– Kod bolesnika sa sinkopama nejasnog uzroka sa elektrofiziološkim izazvanim VT ili VF (B).

– Kod bolesnika sa EF <35 % koja je posledica AIM, a od kojeg je prošlo najmanje 40 dana, a bolesnik je funkcionalne NYHA II ili III (A).

– Kod bolesnika sa neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom i EF ≤35 %, NYHA II ili III (B).

– Kod bolesnika sa nerepetitivnom VT posle AIM, EF <40 %, a uz mogućnost izazivanja VF ili VT kod elektrofiziološkog ispitivanja (B).

Ugradnja ICD može se primeniti:

Klasa IIa (C)

– Kod bolesnika sa repetitivnom VT sa normalnom ili približno normalnom komorskom funkcijom.

– Kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, aritmogenom displazijom desne komore, sarkoidozom srca, Šagasovom boleću, kod sindroma produženog QT intervala koji je imao sinkopu ili VT.

– Kod bolesnika sa Brugada sindromom koji su imali sinkope ili VT(3).

Primarna prevencija naprasne srčane smrti se odnosi na bolesnike sa organskim oboljenjem srčanog mišića i oštećenom levom komorom sa smanjenjem EF. Nekoliko studija su pokazale korist implantiranog ICD u odnosu na medikamentnu terapiju. Naime, sa smanjenjem EF ispod 35 % učestalost malignih aritmija nije linearan već eksponencijalan, tako da je ispod ove granice značajno veća pojava ovih životno ugrožavajućih poremećaja ritma.

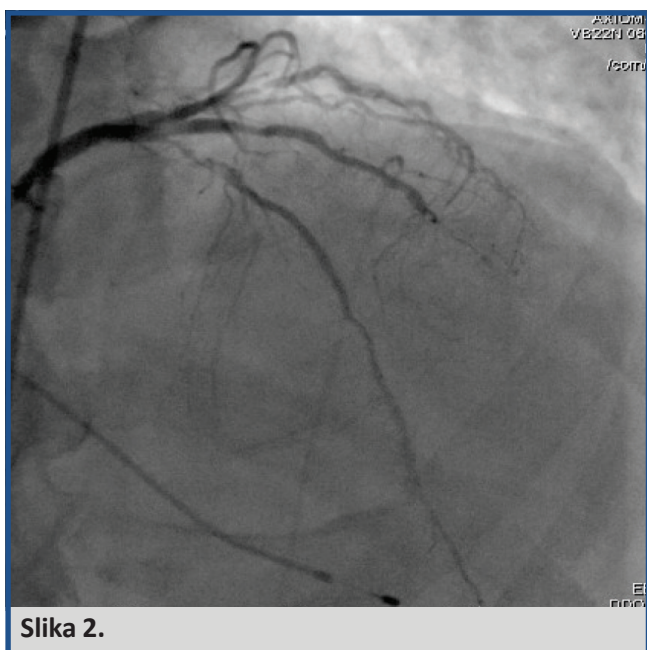
MADIT studija je pokazala smanjenje sveukupnog mortaliteta za 54 % kod bolesnika sa EF<35 % i ugrađenim ICD zbog ishemijske bolesti srca. MUSTT studija kod bolesnika sa smanjenom EF<35 % je pokazala da u grupi bolesnika sa ICD redukcija mortaliteta zbog aritmija je bila 75 %, a redukcija sveukupnog mortaliteta za 60 %. SCD-HEFT studija je komparirala ICD sa amiodaronom. Bolesnici sa ICD imaju smanjenje mortaliteta za 23 %. MADIT II studija je ispitivala profilaktičku korist ICD kod bolesnika sa koronarnom bolešću, EF<30 %. Bolesnici sa ICD su imali redukciju mortaliteta za 31 % u odnosu na grupu bolesnika sa konvencionalnom terapijom^{4,5}.

Sekundarna prevencija naprasne srčane smrti se odnosi na prevenciju one grupe bolesnika koje su imale životno ugrožavajuće aritmije (VT ili VF). AVID studija je bila jedna od najznačajnijih studija sekundarne prevencije naprasne srčane smrti. Rezultati ove studije su pokazali da je redukcija mortaliteta u grupi bolesnika sa ICD u odnosu na medikamentnu terapiju bila 38 %⁶. Posle ove studije prvi put je prihvaćeno da ICD značajno povećava preživljavanje kod bolesnika sa malignim komorskim aritmijama. CIDS i CASH studija su pokazale takođe značajnu redukciju mortaliteta u odnosu na medikamentnu terapiju⁷.

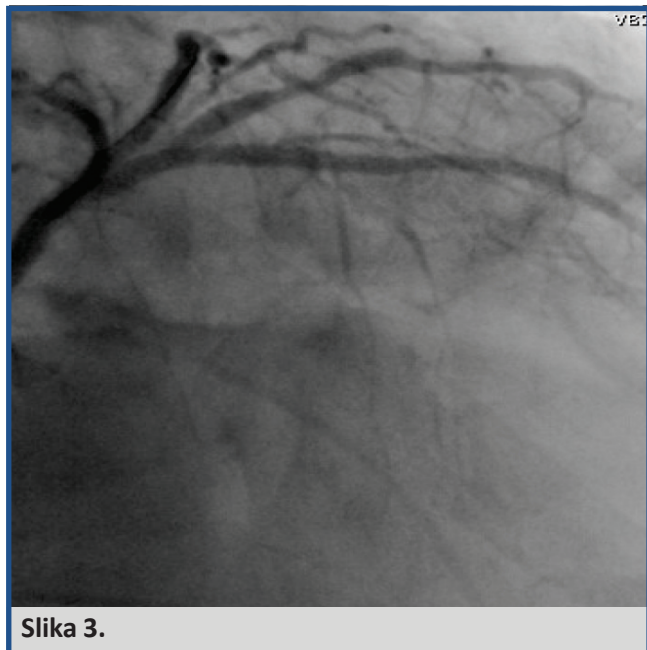


Slika 1.

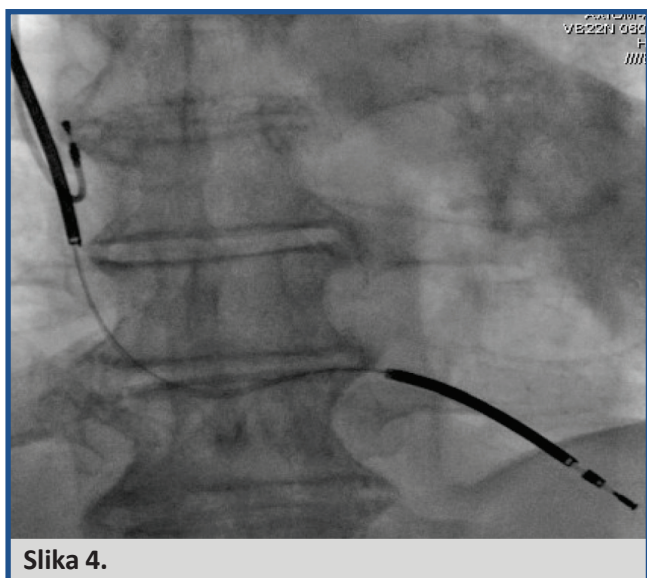
Šezdesetogodišnji P. N. primljen je na Kliniku za kardiologiju KC Niš iz lokalne bolnice, sa jakim bolovima u grudima i znacima akutnog infarkta miokarda prednjeg zida (elevacija ST segmenta u prekordijalnim odvodima). Prvi koronarni događaj bio je pre 15 dana i bolesnik je primio fibrinolitičku terapiju (Streptase 1500000 IJ), zajedno sa enoksaparinom, klopidogetrelom i aspirinom. Bolesnik je imao teške poremećaje srčanog ritma, oko 70 epizoda ventrikularne fibrilacije⁸. Bolesnik se ranije lečio od hipertenzije, hiperholesterolemije, ali nije imao bolove u grudima. Ejekciona frakcija na prijemu bila je 25 %. Za vreme hospitalizacije bolesnik je imao 31 epizodu VF (Slika 1). Za vreme hospitalizacije U KJ je uključena infuzija sa amiodaronom. EKG je pokazao ST elevaciju veću od 2 mm u odvodima V1-V6, te je odlučeno da se bolesnik transportuje u kateterizacionu salu. Prvo je urađena koronarografija sa privremenim pejsmejkerom, koja je pokazala stenozu 99 % proksimalnog segmenta prednje descendentne arterije (LAD) i stenozu 90 % proksimalnog segmenta intermedijalne grane (RI) (Slika 2).



Slika 2.



Slika 3.



Slika 4.



Slika 5.

PCI procedura: JL gajding kateterom 6FR je kanalisano glavno stablo leve koronarne arterije. Lezija na RI je predilatirana balonom Sprinter (Medtronic) 2,25x12 mm na 16 atm. Implantiran je stent Tsunami gold 2,5x25 mm na 16 atm u proksimalni segment RI sa odličnim angiografskim izgledom. Zatim je lezija na LAD predilatirana balonom Sprinter 2,25x20 mm na 16 atm i implantiran je stent Cypher select 3,0x28 mm na 16 atm u proksimalni segment LAD sa odličnim angiografskim izgledom (Slika 2). Nakon PCI procedure, bolesnik je imao 2 epizode VF i nekoliko epizoda VT uprkos intenzivnoj antiaritmijskoj terapiji, tako da je 6 dana nakon procedure odlučeno da mu se implantira implantabilni kardioverter defibrilator ICD (Atlas II DR +, S Jude Medical sa atrijalnom elektrodom Isoflex 1642T, i ventrikularnom elektrodom Riata 1570) (Slika 3).

Zbog električne nestabilnosti bolesnika odlučili smo da je uz PCI proceduru neophodno ugraditi i ICD 22 dana nakon prvog koronarnog događaja. Nekoliko dana nakon implantacije ICD naš bolesnik je imao jednu epizodu VF, uspešno defibriliran pomoću programa za VF

sa 35J (Slika 5.), a kasnije nekoliko dana nakon toga registrovane su 2 epizode VT, uspešno prekinute ATP (anti-tahikardnim pejsingom). Nakon dve nedelje eejekciona frakcija bolesnika bila je 40 %.

Prevenција naprasne srčane smrti ugradnjom ICD predstavlja terapiju izbora. Međutim, i pored značajnog porasta broja ugrađenih ICD, broj onih kojima bi bili potrebni je sve veći. Veliki značaj u svemu tome je i ekonomski aspekt i plan države za ovu vrstu terapije.

Literatura

1. Vasiljević Z. Akutni koronarni sindromi. U: Kažić T, Ostojić M. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Integra 2009: 263-304.
2. Milašinović G. Implantabilni kardioverter defibrilatori. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. Kardiologija. Zavod za udžbenike Beograd, 2011:865-869.
3. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. Circulation 2008;117:350-408.
4. Moss AJ. MADIT II and its implications. Eur Heart J 2003;24:16-18.
5. Cygankiewicz I, Gillespie J, Zareba W, et al. MADIT II Investigators. Predictors of long-term mortality in Multicenter Automatic

- Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2009 Apr;6(4):468-73.
6. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE et al. Design and results of the Antiarrhythmics Vs Implantable Defibrillators (AVID) registry. *Circulation* 1999;99:1692-1699.
 7. Connolly S, Gent M, Roberts R et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
 8. Kostić T, Perišić Z, Šalinger Martinović S et al. Ventrikularna fibrilacija u akutnom infarktu miokarda-prikaz slučaja. *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):43-46.

Abstract

Primary and secondary prevention of sudden death in coronary artery disease

Tomislav Kostić, Zoran Perišić, Aleksandar Stojković, Predrag Cvetković, Mirko Krstić, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Sonja Šalinger Martinović, Dragana Stanojević, Milan Živković, Nenad Božinović

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Sudden death represent major problem because the first manifestation of a disease may be the last one. Large number of studies have confirmed that malignant arrhythmias are the cause of sudden death. Etiology of heart arrhythmias may be associated with structural heart disease, but may be idiopathic as well. Ventricular fibrillation (VF) and ventricular tachycardia (VT) are most frequent consequences of sudden death in the first hours of acute myocardial infarction. Prevention of sudden death with implantation of ICD is therapy of choice.

Key words: sudden death, ventricular fibrillation, cardioverter defibrillator

Upravljanje organizacionim promenama: Sistemski pristup kontroli koronarne bolesti u Srbiji

Nevena Karanović¹, Tomica Milosavljević²

¹Fakultet za poslovne studije Beograd, Megatrend univerzitet, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Sa ciljem da se smanji morbiditet i mortalitet od koronarne bolesti, koja je već decenijama vodeći uzrok umiranja u Srbiji, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je tokom poslednjih deset godina pružalo permanentnu podršku ustanovama zdravstvene zaštite koje se bave prevencijom, dijagnostikom i/ili lečenjem akutnog koronarnog sindroma i rukovalo sistemskim organizacionim promenama u ovoj oblasti. U periodu od 2004–2012. uspostavljeno je 25 novih preventivnih centara u domovima zdravlja, otvorene su 4 nove koronarne jedinice i 13 novih kateterizacionih laboratorija za primarne perkutane koronarne intervencije (pPPCI). Primarne perkutane koronarne intervencije postale su dostupnije široj populaciji stanovništva. Broj obavljanjanih balon-dilatacija sa stentom kod pacijenata sa STEMI je progresivno porastao, od 90 na milion stanovnika tokom 2006. do 491 na milion stanovnika tokom 2012. godine. U koronarnim jedinicama u Srbiji registrovan je značajan pad mortaliteta bolesnika sa akutnim infarktom miokarda – od 18 % tokom 2002, na manje od 5 % tokom 2012. godine.

Ključne reči:

upravljanje promenama; reorganizacija zdravstvene službe; akutni koronarni sindrom, primarna perkutana koronarna intervencija.

UVOD

U poređenju sa drugim evropskim zemljama, stanovništvo Srbije je u grupi sa visokim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB), koje su vodeći uzroci morbiditeta, izostanaka sa posla, invaliditeta, ukupne (56,0 %) i pre vremena (33,1 %) smrtnosti pre 65. godine staosti.¹ Akutni infarkt miokarda (AMI) je bio (i još uvek je) među vodećim uzrocima invaliditeta, sa visokom prevalencom među odraslom populacijom (4,2 % muškaraca i 2,4 % žena).¹ U prethodnim decenijama ovoj populaciji pripadala je većina pacijenata lečenih u bolnicama (15,3 %) i onih koji su posetili lekara opšte medicine u domovima zdravlja (19,5 %). U 2003. godini, gubitak zdravlja izazvan ishemijskom bolešću srca izražen kao invalidnost prilagođena godinama života na 1000 stanovnika (DALIs/1000) bila je za muškarce 18,1 i a za žene 7,9.² Pretpostavlja se da se u Srbiji skoro 75 % morbiditeta od bolesti srca i krvnih sudova javlja kao posledica tzv. konvencionalnih faktora rizika, vezanih za životne stilove koji ubrzavaju proces ateroskleroze, kao što su pušenje, visok krvni pritisak, povišene vrednosti holesterola, nezdrava ishrana, gojaznost, fizička neaktivnost.³

U našoj zemlji je, prema podacima iz 2000, bilo oko 40,5 % pušača u populaciji odraslih, 44,5 % je imalo hipertenziju, 47,5 % je konzumiralo alkohol, svakodnevno

ili povremeno. Oko 17,3 % stanovništva je bilo gojazno, a 86,3 % nije bilo dovoljno fizički aktivno.³

Na početku reformi zdravstvenog sistema u Srbiji (2002) kvalitet lečenja i ishodi lečenja bolesnika sa koronarnom bolešću značajno su se razlikovali među 49 koronarnih jedinica širom zemlje, a stopa smrtnosti u koronarnim jedinicama bila je izuzetno visoka, u proseku oko 18 %. Primena aspirina i klopidogetela u prehospitalnom lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i koordinacija između službe hitne medicinske pomoći (HMP) i koronarnih jedinica bila je neujednačena. Do 2006. godine u Srbiji je bilo 11 laboratorija za kateterizaciju srca, raspoređenih tako da se 7 nalazilo u četiri bolnice u Beogradu, a samo tri van Beograda – dve u Novom Sadu i jedna u Nišu. Primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) rađene su bez jasnog plana i sporadično.

Na počecima reformi sistema zdravstvene zaštite, Ministarstvo zdravlja Srbije (MZ) je kao jedan od svojih prioriteta postavilo poboljšanje prevencije, obezbeđivanje stalne podrške institucijama koje pružaju zdravstvene usluge u oblasti kardiovaskularne medicine i upravljanje i praćenje sistemskih promena u ovoj oblasti. Promene su podrazumevale poboljšanja efikasnosti i ujednačavanje kvaliteta rada službe HMP, obezbeđivanje dovoljnog broja adekvatno opremljenih koronarnih jedinica, sala za kateterizaciju u odgovarajućim objektima i obuku za zaposlene u ovom sektoru.

Planovi unapređenja kardiološke zdravstvene službe u značajnoj meri bili su usmereni na uvođenje intervencijnih kardioloških procedura, čak i u ustanove sekundarne zdravstvene zaštite, sa željom da se što većem broju pacijenata omogući dostupnost primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI). Ova metoda se pokazala efikasnijom od fibrinolize u lečenju bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Kada se primenjuje u propisanom vremenu i kada je izvode dobro obučeni kardiolozi i njihovi timovi, njenom primenom se postižu bolji rezultati u smanjenju moždanog udara, reinfarkta miokarda i mortaliteta zbog AIM.

Za optimalno izvođenje pPCI i za najbolje ishode za pacijente, ova metoda zahteva dobru organizaciju, promenu navika kako zdravstvenih profesionalaca u hitnoj i kardiološkoj službi, tako i stanovništva koje mora da bude informisano o načinima postupanja u slučaju nastanka AKS. Svi ovi uslovi čine implementaciju pPCI veoma složenom. Ova metoda zahteva dobru dostupnost za pacijente i osoblje sa odgovarajućim nivoom obuke i iskustva, u okruženju sa savremenim kardiološkim dijagnostičkim monitoringom koji je na raspolaganju 24 sata, 7 dana u nedelji (24/7).

Materijal i metodi

Ministarstvo zdravlja je krajem 2004. godine započelo uvođenje sistemskih promena u oblasti kontrole akutnog koronarnog sindroma i proširenje primene programa primarnih perkutanih koronarnih intervencija u Srbiji. Početku tog velikog posla prethodilo je formiranje *Radne grupe za koronarne bolesti Ministarstva zdravlja* (RG), čiji je cilj bio da napravi analizu i predloži organizacione promene i efikasnije lečenje koje će dovesti do smanjenja morbiditeta i mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma.

Posle analize stanja, ova radna grupa je kao glavne potencijalne probleme identifikovala nedostatak stručnog kadra, nedostatak laboratorija za kateterizaciju srca, dugi vremenski intervali od prvog medicinskog kontakta sa pacijentom do fibrinolize ili inflacije balona i relativno nisku zastupljenost aspirina i klopogrela u prehospitalnom lečenju STEMI bolesnika. Radna grupa MZ je zaključila da se u srednjoročnom periodu u ovoj oblasti mogu postići bolji rezultati:

- unapređenjem organizacionih, dijagnostičkih i terapijskih kapaciteta;
- unapređenjem komunikacije između povezanih službi na različitim nivoima zdravstvenog sistema (primarnom, sekundarnom i tercijarnom);
- edukacijom zdravstvenih profesionalaca i
- edukacijom stanovništva kroz promotivne kampanje.

Integrisane aktivnosti usmerene na izgradnju kapaciteta i poboljšanje tehničkih uslova, stručnog znanja i veština za efikasniju prevenciju, dijagnostiku i lečenje počelo 2006, a specifični cilj – da se poveća dostupnost reperfuzione terapije za pacijente sa AMI definisan je nekoliko godina kasnije (2009), kroz inicijativu *Stent For Life* (SFL).⁴ Konkretno, kao cilj je postavljeno da se svake godine progresivno povećava broj pPCI procedura, kako

bi se do 2015. godine postiglo 600 obavljenih procedura na milion stanovnika i na taj način realizovale preporuke Evropskog udruženja kardiologa.

Cilj ovog rada je da se predstavi značajan napredak u razvoju kardiološke službe u Srbiji. On je postignut u poslednjih deset godina kao rezultat reformske politike MZ koje se rukovalo mišljenjem stručnjaka sa najvećim iskustvom u ovoj oblasti. MZ je podsticalo i obezbeđivalo stalnu podršku zdravstvenim ustanovama u uvođenju promena u praksu, pratilo realizaciju programa u cilju dostizanja postavljenih ciljeva i na adekvatan način sprovodilo reformsku politiku kardiološke službe, što se danas manifestuje boljim ishodima lečenja pacijenata sa AKS.

Rezultati

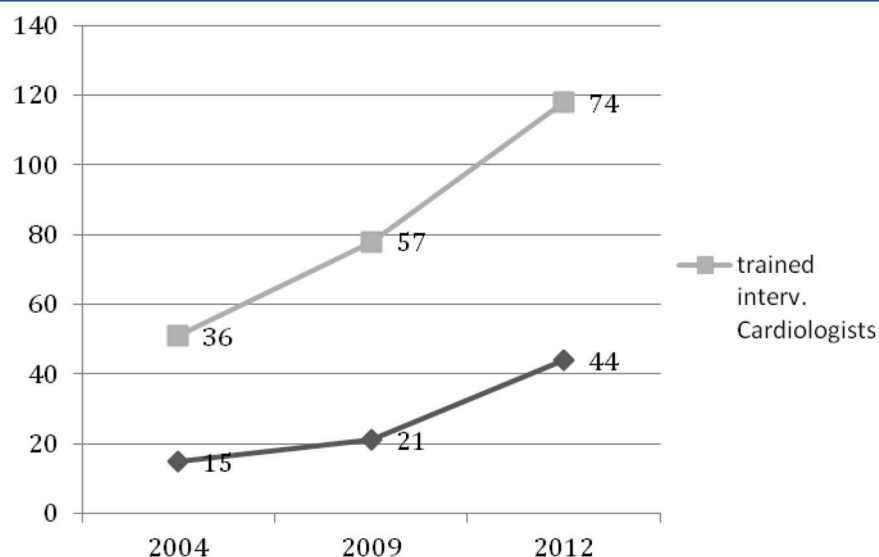
Upravljanje promenama u prevenciji AKS – Od 2005. do 2008. MZ je ponovo uspostavio koncept preventivnih zdravstvenih centara (PZC). Otvaranjem 25 novih PZC u domovima zdravlja širom zemlje, stvoreni su uslovi za bolji pristup preventivnim aktivnostima. Smernice za preventivne aktivnosti razvijene su nakon detaljne analize evropskih standarda i prakse i obuhvataju primarnu prevenciju nekih od najvažnijih faktora rizika za nastanak AKS, kao što su dijabetes i hipertenzija.

Primenom Uredbe o zabrani pušenja na javnim mestima (2004), broj pušača je 2006. godine bio smanjen za 6,9 % u poređenju sa 2001. godinom.⁵ Kampanja protiv pušenja, „Jedan pušač, mnogo žrtava“, koju je vodilo MZ, u maju 2007. godine proglašena je od strane Svetske zdravstvene organizacije najboljom kampanjom među zemljama evropskog regiona SZO.

Po stupanju na snagu Zakona o duvanu (2010), Institut za javno zdravlje „Milan Jovanović Batut“ (IZZ) započeo je kontinuirano praćenje rezultata njegove primene na svaka tri meseca. Nakon godinu dana primene, izloženost duvanskom dimu na radnim mestima i školama se značajno smanjila, uz postepeno smanjenje u kućama.⁶ Institut za javno zdravlje je registrovao i promenu ponašanja stanovništva u odnosu na pušenje i izloženost duvanskom dimu. Njihovo istraživanje sprovedeno 2012. godine pokazalo je da ljudi u Srbiji podržavaju primenu Zakona o duvanu u veoma visokom procentu (81 %). Prema istom istraživanju, petina pušača smanjila je broj dnevno popušanih cigareta, a četvrtina njih je planirala da se prestane sa pušenjem.⁷

Upravljanje sistemskim promenama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti – Kroz svoje radne grupe za implementaciju projekata, Ministarstvo zdravlja koordinisalo je Projekat službe hitne medicinske pomoći, sa ciljem da se formira HMP koja će zadovoljiti specifične potrebe stanovništva u Srbiji. Glavni ciljevi koji su postignuti tokom implementacije ovog projekta su:

- standardizacija procedura u zbrinjavanju pacijenata sa AKS,
- standardizacija opreme svih timova HMP na teritoriji Republike Srbije,
- saglasnost za poštovanja teritorijalnih podela i
- uvođenje sistema telekomunikacija između HMP i zdravstvenih ustanova u kojima se zbrinjavaju pacijenti sa AKS.



Slika 1. Porast broja interventnih kardiologa i broja specijalista koji se obučavaju za PCI u periodu od 2004. do 2012. godine u Srbiji

Tokom ovog projekta evaluirane su preporuke za službe HMP i mape javnih mesta za postavljanje defibrilatora. Prema akreditovanim standardima razvijen je jedinstveni sistem obuke medicinskog osoblja za HMP i izvršena procena broja operatera za komunikaciju.

Tokom 2008, Klinički centar Srbije napravio je specijalno dizajniran obrazac za praćenje vremena i terapiju pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI).⁸ Sledeće, 2009. godine, NVO „Fond Srbije za srce“ finansirala je poseban „069-telefon“ za Klinički centar Srbije (KCS). Ovaj broj koriste sve službe HMP na teritoriji Grada Beograda za pristup KCS kada je potrebno da se pacijent vozi direktno u salu za kateterizaciju. Na dužnosti, interventni kardiolozi u KC Srbije komuniciraju sa timom HMP preko tog telefona i identifikuju one pacijente koji treba da se voze direktno u salu za kateterizaciju. Planirano je da se taj model primenjuje i u drugim gradovima.

Upravljanje sistemskim promenama u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti – Ministarstvo zdravlja formiralo je nove koronarne jedinice (KJ) u četiri opšte bolnice gde one nisu postojale. MZ je takođe finansiralo i podržalo obnovu monitora, ultrazvučnih i EKG aparata u svim koronarnim jedinicama gde je to bilo potrebno. Uporedo sa ovim investicijama organizovana je i edukaciji lekara i medicinskih sestara zaposlenih u koronarnim jedinicama u oblasti dijagnostike, terapije i reanimacije. Edukacije timova iz KJ često su sprovedene zajedno sa njihovim kolegama iz HMP, od čije brzine reagovanja i prehospitalnog tretmana značajno zavisi ishod pacijenata sa AKS.

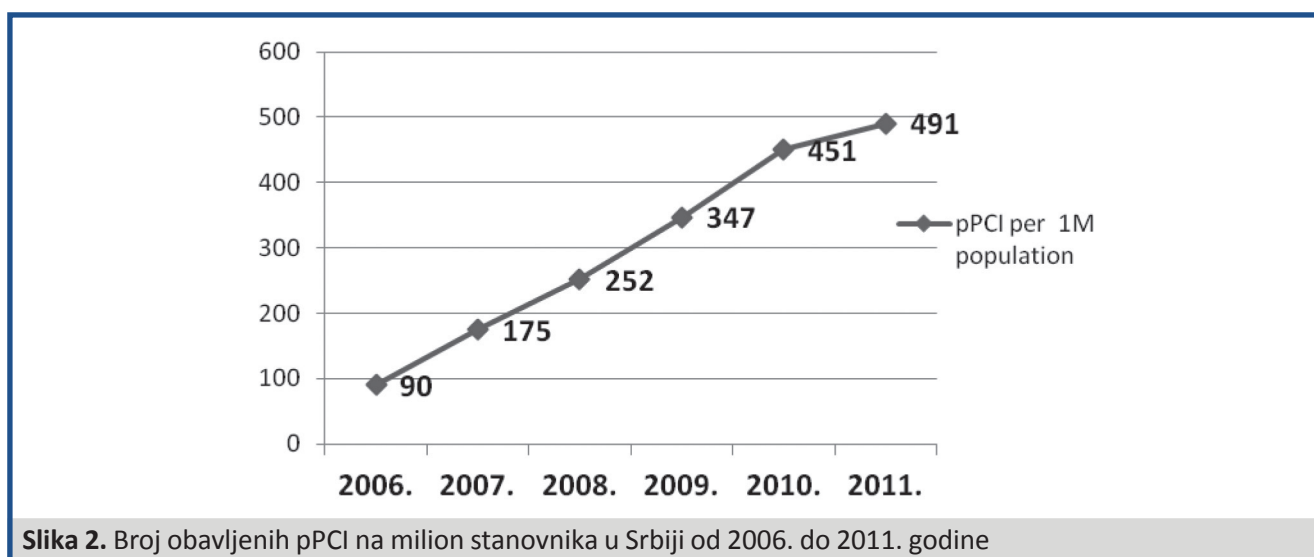
Republički fond za zdravstveno osiguranje (RFZO) počeo je finansiranje pPCI procedura pacijenata sa STEMI od 2006. Stopa obavljenih dilatacija suženog koronarnog krvnog suda balonom i implantacija stenta kod pacijenata sa STEMI je progresivno rasla do 2008, i dostigla oko 200 obavljenih procedura na milion

stanovnika. Tokom 2009, oko 30 % pacijenata sa STEMI primilo je trombolitičku terapije, balon dilatacije sa implantacijom stenta izvršene su na oko 22 % pacijenata, dok ostali pacijenti (48 %) nisu dobili nikakvu reperfuzionu terapiju.

Pristupanjem Srbije inicijativi „Stent For life“ i nakon Vladinog usvajanja „Programa za prevenciju, lečenje i kontrolu bolesti srca i krvnih sudova do 2020. godine“, došli su i bolji rezultati. Srbija je potpisala SFL deklaraciju u Barseloni, 31. avgusta 2009. godine, zajedno sa pet drugih zemalja: Španijom, Francuskom, Grčkom, Turskom i Rumunijom. MZ Srbije je podržalo tu inicijativu. U trenutku potpisivanja deklaracije SFL, 8 bolnica je bilo su u stanju da obezbedi perkutane koronarne intervencije, ali su samo 3 centra, KC Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica i KC Niš, radili 24/7. Do 2010, u ove tri bolnice urađeno je 2468 primarnih perkutanih koronarnih intervencija. Kada je sledeće, 2010. godine, KBC Zemun počeo sa primenom pPCI, kumulativni broj pPCI procedura porastao je na 3216. Početkom 2011, Opšta bolnica Valjevo je započela izvođenje perkutanih koronarnih intervencija. To je bila prva opšta bolnica u kojoj je posle višemesečne obuke interventnih timova uvedena ova procedura 24/7. Ostali centri u Srbiji radili su samo tokom regularnog radnog vremena.

U decembru 2011, u Opštoj bolnici Užice je osnovana i počela sa radom nova jedinica za interventne koronarne procedure. Godišnji broj urađenih pPCI na kraju 2011. u Srbiji bio je 3498. U 2012, kroz realizaciju Akcionog plana Ministarstva zdravlja, nove kateterizacione sale su instalirane u još dve zdravstvene ustanove – OB Zaječar i OB Leskovac. Osoblje OB Leskovac je obučavano nekoliko meseci, pa su interventne procedure počele da se izvode u septembru 2013. godine. U Zaječaru, na žalost, još uvek nisu. Poslednji pPCI centar u Srbiji planiran je za OB Subotica. Broj obučanih lekara i drugog osoblja je takođe kontinuirano rastao u svim PCI centrima (**slika 1**).

Od 2006. do 2011, podrška Ministarstva zdravlja i



Slika 2. Broj obavljenih pPCI na milion stanovnika u Srbiji od 2006. do 2011. godine

Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje, koji je finansirao rad osoblja i cenu stentova, rezultirala je kumulativnim povećanjem broja primarnih perkutanih procedura svake godine. Kao rezultat ovih aktivnosti, na kraju 2011. godine njihov broj na milion stanovnika bio je 491, što je 5,5 puta više u odnosu na 2006. godinu, kada je urađeno manje od 90 na milion stanovnika (**slika 2**). U Beogradu je u tom trenutku, broj pPCIs bio 711 na milion, ali broj je bio manji u unutrašnjosti zemlje, gde su još uvek razvijane mogućnosti, ljudski resursi, njihove veštine, znanje i iskustvo.

Kao rezultat svih navedenih aktivnosti u oblastima prevencije, prehospitalnog zbrinjavanja prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa, primene trombolitičke terapije i primarnih perkutanih intervencija, treninga i stručnog usavršavanja interventnih timova, smrtnost pacijenata sa AKS u koronarnim jedinicama je za 10 godina značajno smanjena: od 18 % u 2002, na manje od 5 % u 2011. godini.⁷

Podizanje svesti stanovništva i širenje znanja o prevenciji i kontroli koronarne bolesti – Kroz niz stručnih sastanaka lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti imali su priliku da obnove znanja iz oblasti AKS. Kroz kampanju Ministarstva zdravlja „Srbija za zdravo srce“, kroz medijske nastupe i intervjuje namenjene opštoj populaciji, kardiolozi Srbije sprovodili su sinhronizovanu edukaciju stanovništva za bolji ishod lečenja o faktorima rizika, prepoznavanju bola grudima, značaju blagovremenog kontakta sa lekarima službe za HMP ili prijema u bolnicu. Ministarstvo zdravlja izdalo je 2009. godine brošuru sa uputstvima za opštu populaciju stanovništva o faktorima rizika i AKS.

Diskusija

Organizacione promene zdravstvenog sistema u oblasti kontrole koronarne bolesti, koje su pre deset godina planirane u MZ, obuhvatale su sve segmente u sistemu zdravstvene zaštite, ali su najviše bile fokusirane na koordinaciju centara službe HMP, na uspostavljanje novih koronarnih jedinica i uspostavljanje centara za

primarne perkutane koronarne intervencije u Srbiji. Ove aktivnosti obuhvatile su obnavljanje opreme, obuku potrebnih kadrova, sprovođenje novih metoda lečenja i podizanje svesti stanovništva. Za manje od deset godina, postignut je zavidan uspeh u oblasti izgradnje kapaciteta za pPCI – oko 500 na milion stanovnika za godinu dana⁸, a broj sačuvanih života pacijenata u koronarnim jedinicama je udvostručen.

S druge strane, ima mnogo segmenata koje treba poboljšati, posebno u prevenciji i prehospitalnoj fazi lečenja. Prosečna vremena od početka bola u grudima pacijenta do balon-inflacije suženog koronarnog suda (tzv. prolazna vremena) su veoma duga, što predstavlja glavni izazov za kardiologe, lekare HMP i lekare u domovima zdravlja na terenu. Prosečno vreme od početka bola do pozivanja službe HMP tokom 2009. godine bilo je 30 minuta (15 do 105 minuta). Ove brojke su još uvek nepromenjene.⁸ Težnja da se ovo vreme skрати za 5 minuta⁸, veoma je težak i dugoročni posao.

U ovom trenutku veliki problem takođe predstavlja činjenica da samo oko 50 % pacijenata dolazi u ustanovu u kojoj se radi pPCI ambulantnim kolima. Studija Kliničkog centra Srbije pokazala je da je, uz veliko angažovanje kardiologa KC Srbije, ova stopa povećana na 60,3 %, ali za bolje ishode lečenja to još uvek nije dovoljno.⁸ Cilj sledeće faze je da se postigne da 95 % pacijenata sa bolom u grudima pozove HMP.

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa, optimalno kumulativno vreme od pojave bola do balon-inflacije ne bi trebalo da bude duže od 120 minuta. U našim uslovima se očigledno mnogo vremena izgubi od prvog kontakta pacijenta sa osobljem HMP (snimanje EKG-a i postavljanje dijagnoze) do prijema u zdravstvenu ustanovu u kojoj se može uraditi pPCI. Prema statistici KC Srbije, taj period je 143 min. Prosečno vreme za otvaranje krvnog suda balonom unutar zdravstvene ustanove u kojoj se i vodi pPCI je 108 minuta (maksimalno preporučeno je 30 minuta).⁹ Iz navedenog proizilazi da se u našim uslovima troši dvostruko više vremena (143 min. + 108 min. = 251 min.) od preporučenog (120 min.).

Komunikacija timova HMP ili lekara domova zdravlja sa koronarnim jedinicama je i dalje slaba tačka u pre-

hospitalnom tretmanu pacijenata sa AIM. Za brže reagovanje u vanrednim situacijama postoji potreba za uvođenjem telefonskog broja „112“, za integrisane hitne službe, koji se mogu nazvati čak i ako na terenu ne postoji domet mobilnog telefona ili pacijent u „pre-paid“ sistemu nema dovoljnu količinu dopune („kredita“). Ove novine su počele da se implementiraju tokom 2012, a procenjuje se da će za njihov završetak biti potrebno dve do tri godine.

Sledeća faza u organizacionim promenama će uključivati strogu podelu regionalnih centara za AIM. Ona bi trebalo da obuhvata centre za HMP, bolnice u kojima se izvode pPCI procedure i bolnice koje imaju koronarne jedinice, ali ne i kapacitete za perkutane koronarne intervencije. Obuhvaćeni centri bi trebalo da naprave tripartitne sporazume (između centara za pPCI, bolnica bez tih kapaciteta i centara za HMP) kako bi radili na realizaciji zajedničkog cilja – uspostavljanju efikasne i brze komunikacije. Time bi, u skladu sa svojim mogućnostima i potrebama, mogli da razvijaju standarde transporta pacijenata sa STEMI i postignu pravovremene i isplative sisteme za transport pacijenata, kako u jednom, tako i u drugom pravcu. Pored toga, oni će morati da razviju algoritme za brzu trijažu, dijagnostiku i lečenje bolesnika sa STEMI u urgentnim centrima, i da razviju mape za repatrijaciju, efikasnije upravljanje u akutnoj fazi i fazi oporavka, ranije otpuštanje i rehabilitaciju nakon primarne perkutane koronarne intervencije.

Paralelno sa ovim aktivnostima treba nastaviti sprovođenje preventivnih programa i edukacije stanovništva. Sprovođenje programa prevencije moglo bi u srednjeročnom periodu da da prve rezultate, koji treba da se manifestuju kroz smanjenje broja pušača i gojaznih i nižu izloženost stanovništva drugim faktorima rizika. Povećanje dostupnosti pPCI dovešće do ublažavanja nejednakih mogućnosti za lečenje pacijenata sa AMI u različitim delovima zemlje, smanjenje potrebe za kardiohirurškim intervencijama i smanjenje broja hroničnih bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Sve ove mere bi značajno smanjile broj obolelih, ali i preranih smrtnih ishoda od bolesti srca i krvnih sudova, što je naš glavni cilj.

Već od sada je neophodno da se uspostavi i ustali adekvatan i održiv sistem ranog otkrivanja i prevencije tipa-2-dijabetesa na primarnom nivou zdravstvene zaštite, i bolji pristup lečenju dijabetesa. Takođe, postoji potreba da se uvede registar osoba sa najozbiljnijim genetskim poremećajima izazvanim povišenim vrednostima masnoća u krvi i da se obezbedi obrazovanje za sve profesionalce u ovoj oblasti. Ciljevi aktivnosti prevencije su takođe da se spreči i smanji gojaznost kod dece, mladih i odraslog stanovništva u Srbiji, da se poboljšaju znanja i svest stanovništva o značaju pravilne ishrane i fizičke aktivnosti i postignu ciljevi u vezi sa pravilnom ishranom stanovništva po preporukama SZO. To je od velikog značaja za promociju i uvođenje fizičke aktivnosti u svakodnevni život stanovništva – zdravih ljudi svih uzrasta, ali i ljudi sa koronarnom bolešću, bez obzira na godine.

Zaključak

Uprkos mnogim nasleđenim organizacionim slabostima i mišljenju da javno-zdravstveni sistemi u tranziciji nisu dovoljno prilagodljivi novim izazovima, pokazalo se da dobro upravljanje sistemskim organizacionim promenama može dati dobre rezultate u relativno kratkom vremenskom periodu od nekoliko godina. Dobri rezultati obezbeđuju se ne samo stručnim i predanim radom jakih profesionalaca i njihovih timova u sistemu, već i kroz stalnu podršku i vođstvo iz ministarstva zdravlja. Podizanje nivoa aktivnosti za kontrolu koronarne bolesti na svim nivoima zdravstvene zaštite i veća dostupnost primarnih perkutanih koronarnih intervencija u Srbiji su imali važnu ulogu u smanjenju mortaliteta pacijenata sa AKS, što se indirektno manifestovalo smanjenjem smrtnosti u koronarnim jedinicama.

Reference

1. Vlada Republike Srbije. *Nacionalni program za prevenciju, lečenje i kontrolu kardiovaskularnih bolesti u Republici Srbiji do 2020*. Beograd, 2010
2. Institut za javno zdravlje Srbije. *Statistički godišnjak Republike Srbije*, Beograd, 2004
3. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. *Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji*. Beograd, 2003
4. Ostojic, M. & Karanovic, N. Mentality and organizational changes are key to develop primary angioplasty. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012; 8(P): 86-89
5. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. *Istraživanje zdravlja stanovništva Republike Srbije 2006*. Beograd, 2007
6. Institut za javno zdravlje Srbije. *Statistički godišnjak Republike Srbije*, Beograd, 2011
7. Institut za javno zdravlje Srbije. *Učestalost i mortalitet akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2011*. Srpski registar za akutni koronarni sindrom Izveštaj Br. 6. Beograd, 2012
8. Dobrić, M., Ostojic, M., Nedeljković, M., Vukčević, V., Stanković, G., Stojković, S., Beleslin, B., Orlić, D., Vasiljević, Z., Lazić, B. (2012) Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in Department of cardiology. Clinical centre of Serbia, Belgrade: movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening the infarct-related artery. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120(Suppl 3): 521–529
9. Fond Srbije za Vaše srce. Statistika kardiovaskularnih oboljenja [Online]. 2006 [cited 2007 July 19]; Available from: URL: <http://www.serbian-heart-foundation.org/kardioSrbija.html>
10. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1943-51.
11. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21:94-104.
12. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104.
13. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klineva M,

- Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Steenstrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. (2010) Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries on behalf of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European Heart Journal*. 2010. 31:943–957.
14. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909–2945.
 15. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. (2010) 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). *Eur Heart J*. 2010 ;31(20):2501-55.

Abstract

Management of organizational changes: A systemic approach to coronary artery disease control in Serbia

Nevena Karanović¹ and Tomica Milosavljević²

¹ Graduate School of Business Studies, Megatrend University, ² School of Medicine, University in Belgrade

With the aim of reducing morbidity and mortality of patients with coronary artery disease, the Ministry of Health introduced the re-organizational changes in the healthcare system of the Republic of Serbia. From 2006 to 2012, 25 new preventive health centers (PHCs), four new coronary care units (CCUs) and 13 new Cath-labs for primary percutaneous coronary interventions (pPCI) were established. In parallel, the Health Insurance Fund began with the funding of pPCI treatments and the rate of performing balloon dilatation procedures with stent implantation in STEMI patients was raising progressively, from 90 in 2006 to 491 pPCIs per million inhabitants in 2012. A significant decrease of AMI patients' mortality was registered in CCUs: from 18% in 2002 to less than 5% in 2012.

Keywords: change management; health service re-organization; acute coronary syndrom, primary percutaneous coronary intervention

CARDIOHELP SYSTEM THE MULTI-THERAPY SOLUTION



CARDIOHELP is a multi-therapy cardiopulmonary support system which can be rapidly deployed and used for a wide range of indications in intensive care, emergency medicine, cardiology and cardiac surgery.

CARDIOHELP is a compact and light weight system making it also ideal for transporting patients whilst on respiratory and / or circulatory support.

MAQUET – The Gold Standard.

MAQUET

GETINGE GROUP

MAQUET South East Europe d.o.o.
3 Spanskih boraca Street
11070 Belgrade
SERBIA
Tel: +381 11 7856370
Fax: +381 11 7856371
office@maquet.rs
www.maquet.com

MORE INFORMATION: www.maquet-cardiohelp.com

CONCIERGE Guiding Excellence™
GUIDING CATHETER

THE BAR HAS BEEN RAISED

MERITMEDICAL

ASAP LP
ASAP

ASPIRATION CATHETERS AND KITS

Your Options for
Effective and Quick
Clot Aspiration



**WHEN PRECISE
PLACEMENT
IS CRITICAL**



stialPRO®
Stent Positioning System

ANGIOGRAFSKI SET

**DA LI STE SVE
PRIPREMILI?**



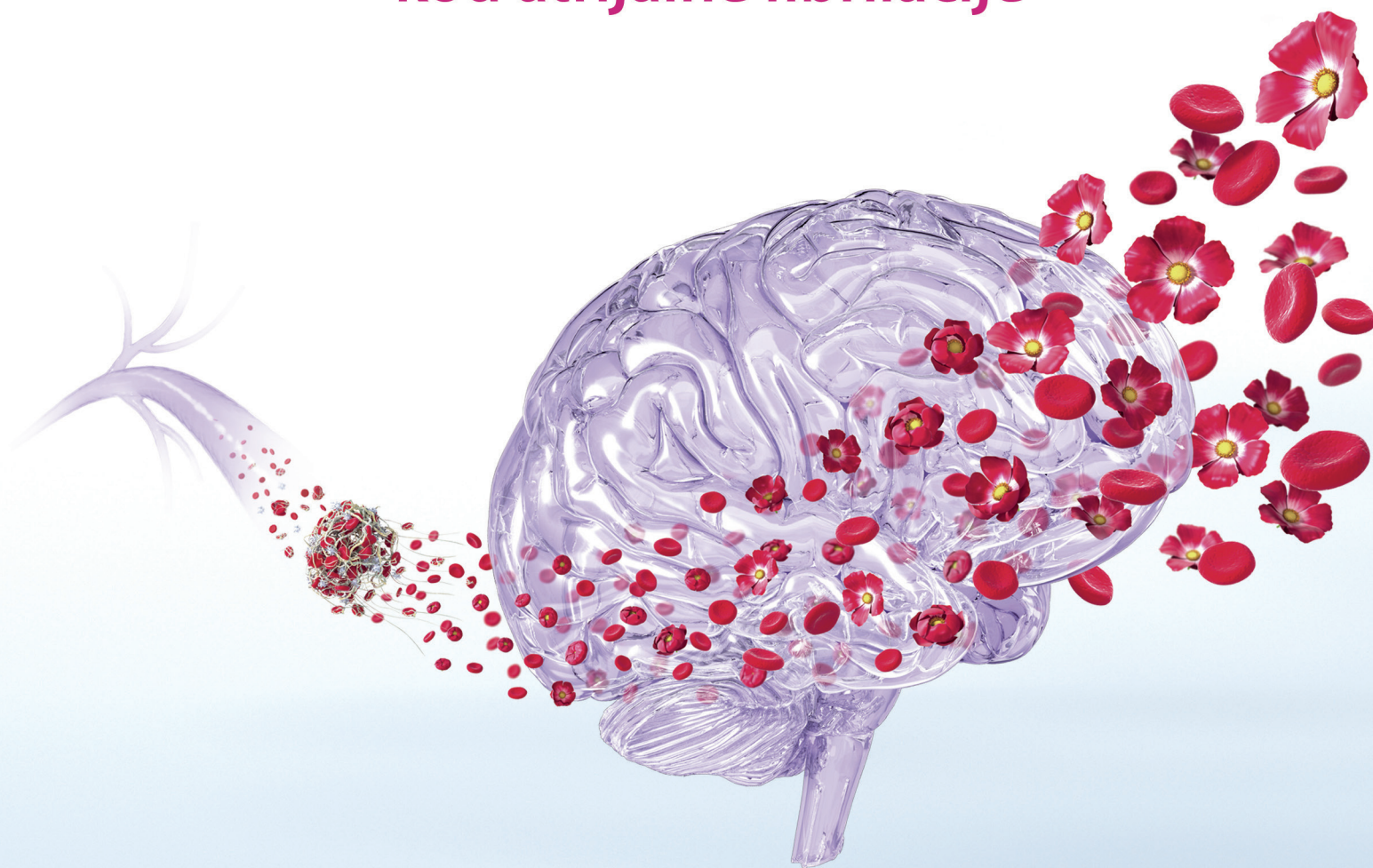
Ekskluzivni zastupnik za Srbiju:
APTUS Beograd
Tel.011/ 79 43 741, 79 43 742
aptus@vektor.net

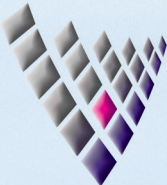


Bayer HealthCare

Xarelto®: efikasna zaštita 1 x DNEVNO

U prevenciji moždanog udara kod atrijalne fibrilacije



 **Xarelto®**
rivaroxaban

Samo za stručnu javnost

Način izdavanja leka: lek se može izdavati samo uz lekarski recept.

Broj i datum dozvole: Xarelto®, film tablete, 14x(15mg): 515-01-8741-11-001 od 18.04.2013., Xarelto®, film tablete, 14x(20mg): 515-01-8742-11-001 od 18.04.2013., Xarelto®, film tablete, 28x(15mg): 515-01-3983-12-001 od 18.04.2013., Xarelto®, film tablete, 28x(20mg): 515-01-3985-12-001 od 18.04.2013. Xarelto®, film tablete, 42x(15mg): 515-01-3984-12-001 od 18.04.2013.

Nosilac dozvole: Bayer d.o.o. Omladinskih brigada 88b, 11070 Beograd