



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 31 Broj 4 2012. 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

ZAMENICI UREDNIKA DEPUTY EDITORS

Branko Beleslin
Milan Nedeljković
Zorana Vasiljević Pokrajčić

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapid
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapid

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

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

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandelović
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 Gradinac
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koraćević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević

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

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

PRESEDNIK / PRESIDENT

Milan A. Nedeljković

BUDUĆI PRESEDNIK / PRESIDENT ELECT

Zoran Perišić

PRETHODNI PRESEDNIK / PAST PRESIDENT

Miodrag Ostojić

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Lazar Angelkov Jon Omoran Dragan Đorđević

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Dragan Lović

NADZORNI ODBOR / SUPERVISORY COMMITTEE

Branko Lović Marija Mirković Ivan Tasić

PRESEDNIK I POTPRESEDNIK SKUPŠTINE PRESIDENT AND VICE PRESIDENT OF THE ASSEMBLY

Jovan Balinovac Predrag Mitrović

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

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

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

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

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

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

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

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

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

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

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

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

GENERAL INSTRUCTIONS

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

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

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

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

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

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

An original paper should be up to 4000 words.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 31 Broj 4 2012. godina

Sadržaj

Pismo predsednika Udruženja kardiologa Srbije	255
Hipertenzivna kriza (erratum) Hypertensive crisis (erratum)	256
Marijana Pejić, Mina Radosavljević Radovanović, Nebojša Radovanović, Zorana Vasiljević	
Trodimenzionalna ehokardiografija u realnom vremenu: Značaj treće dimenzije u svakodnevnom kliničkom radu Real time three-dimensional echocardiography: The importance of the third dimension in everyday clinical practice	258
Bosiljka Vujisić-Tešić, Milan Petrović, Marija Boričić, Gordana Draganić, Danijela Trifunović	
Značaj standardne dvodimenzionalne i jednodimenzionalne ehokardiografije u proceni dobrog odgovora na resinhronizacionu terapiju miokarda kod bolesnika sa teškom dilatativnom kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom – jednogodišnje praćenje The role of standard 2D and M-mode echocardiography in assessment of good response to cardiac resynchronization therapy in patients with severe dilated cardiomyopathy and heart failure-one year follow-up	263
Milan Ž. Petrović, Marija T. Petrović, Goran Milašinović, Bosiljka Vujisić Tešić, Danijela Trifunović Zamaklar, Ivana Nedeljković, Marija Boričić, Ivana Petrović, Marko Banović	
Uticaj gojaznosti na pojavu hipertrofije leve komore u odnosu na pol ispitanika The influence of obesity on left ventricular hypertrophy. Relation to gender	269
Vesna Stojanov	
Adekvatna evaluacija trombocitopenija kao preduslov uspešnog lečenja kardioloških bolesnika Adequate evaluation of thrombocytopenias as a prerequisite to effective cardiac patient treatment	275
Nebojša Antonijević, Ivana Živković, Ljubica Jovanović, Rajko Milošević, Jovan Peruničić, Nebojša Radovanović, Goran Koraćević, Slobodan Obradović, Vladimir Kanjuh	
Almanah 2011 serija: Cardiac arrhythmias and pacing	287
ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) ESC Preporuke za dijagnostiku i lečenje sinkope (2009)	299
The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)	

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, God. 2,
Volumen 31, Broj 4
Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije
2012-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

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

Poštovane kolegice i kolege, članovi Udruženja kardiologa Srbije,



Prof. dr Milan A. Nedeljković
Predsednik Udruženja
kardiologa Srbije

Zadovoljstvo nam je da Vas obavestim da je zvaničan sajt Udruženja kardiologa Srbije (www.uksr.org) osavremenjen i da se na njemu nalazi mogućnost da se članovi UKS uloguju i time pristupe personalizovanom delu sajta, nalik sličnim pogodnostima koje nudi internet portal Evropskog udruženja kardiologa. Kroz pristup ovom delu sajta članovi UKS će moći aktivnije da učestvuju u radu našeg Udruženja, uključujući rad podružnica i radnih grupa kao i komunikaciju sa ostalim kolegama. Takođe, svi članovi će moći samostalno da ažuriraju svoje podatke, što je preduslov da Udruženje u svakom momentu ima aktuelne informacije o svojim članovima, što je bitno kako zbog komunikacije sa Evropskim udruženjem kardiologa, tako i efikasne realizacije aktivnosti koje nam predstoje u 2013. i narednim godinama.

Ove godine će se održati naš tradicionalni Kongres Udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem, i sajt UKS će biti „medijum“ preko koga će se slati originalni radovi (apstrakti) naših članova, preko njega će se učesnici registrovati za Kongres, dobijati bodove kontinuirane edukacije potrebne za obnavljanje licence, i dobijati najnovija obaveštenja o radu i aktivnostima Udruženja. Zbog toga Vam se obraćam ovim putem sa molbom da se ulogujete na sajt UKS koristeći korisničko ime i lozinku koji se nalaze u ovom i prethodnom broju našeg časopisa na posebnom papiru u okviru pošiljke, da proverite ispravnost Vaših podataka i da eventualne nedostajuće podatke dopunite. Takođe, nakon prvog prijavljivanja možete promeniti svoju lozinku, što je preporučljivo. Vaši podaci su potpuno zaštićeni i poverljivi, i Udruženje kardiologa Srbije će ih koristiti samo za potrebe efikasnije komunikacije sa članovima i osnovne statistike o članstvu koju smo u obavezi da šaljemo Evropskom udruženju kardiologa.

Drugi važan razlog kreiranja Vašeg elektronskog personalnog polja u okviru baze podataka je sprovođenje realizacije Vašeg prava da birate i budete birani u tela UKS-a. Naša staturna obaveza je da u toku proleća 2013. godine sprovedemo glasanje za buduće predsednike radnih grupa i podružnica što će biti organizovano osavremenjenim elektronskim putem po ugledu na rad i način glasanje u okviru Evropskog udruženja kardiologa. O proceduri i svim aktivnostima u vezi organizacije glasanje bićete blagovremeno obavešteni elektronskim putem u toku marta 2013. godine, a za članove koji iz bilo kog razloga nisu u mogućnosti da glasaju elektronskim putem će biti omogućeno lično glasanje putem glasačkih kutija.

Prilikom logovanja na sajt www.uksr.org koristite *username* i *password* (font **BOLD**) koji ste dobili kao obaveštenje na posebnom papiru u okviru Vašeg primerka časopisa Srce i krvni sudovi 2013, volumen 31, broj 3 i broj 4.

Unesite ih u odgovarajuća polja u gornjem desnom uglu stranice i kliknite na dugme „Login“ da biste se ulogovali na sajt. Po uspešnom logovanju na sajt pojaviće se novi meni, iznad već postojećeg, kao i pozdravna poruka i link „Logout“. Ukoliko koristite javni kompjuter (na poslu, internet kafeu ili sl.) obavezno kliknite na link „Logout“ po završetku rada na sajtu, kako ne bi neko dobio neovlašćen pristup Vašim ličnim podacima i bazi sajta.

Polja koja će se pojaviti po uspešnom logovanju su sledeća:

„Moj nalog“ - prikazaće sve Vaše podatke koji su u bazi

„Slanje radova“ - omogućava slanje radova preko sajta za Kongres UKS 2013

„Podružnica“ - prikazaće članove Vaše podružnice i njihove kontakt podatke

„Radna grupa“ - prikazaće članove Vaše radne grupe i njihove kontakt podatke

„Unos novosti“ - izaberite da li želite da unesete novost za svoju podružnicu ili radnu grupu. Svaka novost koju upišete za radnu grupu ili podružnicu biće javno vidljiva svima posetiocima sajta, kao i vaše ime i prezime.

„Izmena podataka“ - omogućava da dopunite/izmenite podatke o sebi koji se nalaze u bazi. Pregledajte svoj nalog i ažurirajte svoje podatke.

Ukoliko imate neke poteškoće ili pitanja, ili iz bilo kog razloga niste dobili Vaš primerak časopisa Srce i krvni sudovi, molim Vas da se obratite gospodinu Srđanu Jovanoviću, koji je zadužen za web prezentaciju Udruženja kardiologa Srbije, na mobilni telefon 064 1200906, ili e-mail: lotsbelgrade@gmail.com. U svakom slučaju, cilj Udruženja kardiologa Srbije je da u potpunosti realizuje web stranicu sa bazom svih naših članova, kao i članova radnih grupa i podružnica putem koje će se ubuduće odvijati kako komunikacija unutar UKS, tako i olakšati realizacija prava članova da izaberu svoje rukovodstvo u upravnom odboru, radnim grupama, podružnicama i komisijama UKS.

S poštovanjem,

Prof. dr Milan A. Nedeljković
Predsednik Udruženja kardiologa Srbije

Milan Nedeljković

Hipertenzivna kriza

Marijana Pejić¹, Mina Radosavljević Radovanović^{2,3}, Nebojša Radovanović^{1,3}, Zorana Vasiljević^{2,3}

¹Urgentni centar Kliničkog Centra Srbije, Beograd, Srbija, ²Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija, ³Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Hipertenzivna kriza predstavlja akutno stanje koje se karakteriše naglim, kritičnim povećanjem vrednosti krvnog pritiska iznad 180/110 mmHg, praćenim simptomima i znacima akutnog oštećenja srca, mozga, bubrega ili oka. Iako patofiziološki mehanizam do danas nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da je u osnovi poremećaj autoregulacije na nivou perifernih arterijskih krvnih sudova, a da je inicijalni proces u nastanku hipertenzivne krize naglo oslobađanje vazokonstriktornih supstanci. Kada krvni pritisak poraste iznad gornje granice autoregulacije, dolazi do ubrzanog protoka krvi i hiperperfuzije organa sa posledničnim izlaskom tečnosti iz krvnih sudova u perivaskularna tkiva. Najbitniji faktor koji redukuje morbiditet i mortalitet izazvan ovim stanjem je brza i pažljivo odabrana terapija, kojoj mora prethoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze. Apsolutna vrednost krvnog pritiska sama po sebi ne određuje stepen hitnosti hipertenzivne krize, već, u prisustvu znakova akutnog oštećenja ciljnih organa, upućuje na adekvatan terapijski pristup i sigurnu brzinu snižavanja krvnog pritiska, u cilju sprečavanja daljeg oštećenja organa. Posebnu pažnju treba obratiti na preporučene terapijske režime u lečenju hipertenzivne krize udružene sa disekcijom aorte, akutnim infarktom miokarda, cerebrovaskularnim insultom, preeklampsijom/eklampsijom i abuzusom kokaina.

Ključne reči hipertenzivna kriza

Tabela 1. Kliničke prezentacije hipertenzivne krize I reda hitnosti*

Cerebrovaskularne manifestacije
Hipertenzivna encefalopatija
Infarkt mozga sa značajnom hipertenzijom
Intracerebralna hemoragija
Subarahnoidalna hemoragija
Kardiološke manifestacije
Akutna disekcija aorte
Akutno popuštanje leve komore (edem pluća)
Akutni infarkt miokarda
Nakon coronarne by-pass operacije
Bubrežne manifestacije
Akutni glomerulonefritis
Renalna kriza kod kolagen-vaskularnih bolesti
Značajna hipertenzija nakon transplantacije bubrega
Eksces cirkulišućih kateholamina
Feohromocitom
Interakcija hrane i lekova sa inhibitorima monoamino oksidaze
Zloupotreba simpatomimetičkih droga (kokain)
Rebound hipertenzija nakon naglog prekida antihipertenzivne terapije
Preeklampsija, HELLP sindrom, eklampsija
Hirurška stanja
Značajna hipertenzija kod bolesnika koji zahtevaju hitnu operaciju
Postoperativna hipertenzija
Postoperativna krvarenja
Teške opekotine
Teška epistaksa
Trombocitna trombocitopenijska purpura

*modifikovano iz Elliott WJ¹²

Tabela 2. Antihipertenzivni lekovi za parenteralnu upotrebu*

Lek	Doza	Početak dejstva	Trajanje dejstva	Neželjeni efekti
Enalaprilat (ACEi)	1,25-5 mg iv.bolus	15 min	4-6 h	Hipotenzija, glavobolja, vrtoglavica
Esmolol (kardioselektivni beta blokator)	0,5-1 mg/kg iv.bolus, pa inf. 50µg/kg/min do max. 300 µg/kg/min	60 sec	10-20 min	Vrtoglavica, mučnina, glavobolja
Fenoldopam (agonista DA1 dopaminskih r.)	0,1µg/kg/min do max.1,6 µg/kg/min	5-15 min	30-60 min	Mučnina, glavobolja, crvenilo
Labetalol (selek. α1 , neselek. β blok.)	20-80 mg bolus ili Inf. 2mg/min do max. 300 mg/24 h	2-5 min	2-4h	Hipotenzija, muka , vrtoglavica, parestezije, brohospazam
Nicardipine (Ca antagonist)	5 mg/h do max. 15 mg/h	5-15 min	4-6 h	Glavobolja, crvenilo, vrtoglavica, mučnina, edemi, ref. tahikardija
Nitroglycerin (venodilatator)	5 µg/min do max 100 µg/min	2-5 min	5-15 min	Glavobolja, vrtoglavica
Na-Nitroprusid (arter. i venski dilatator)	0,5 µg/min do max. 2 µg/min da bi se izbegla toksičnost	Odmah	1-2 min	Cijanidna toksičnost, glavobolja, mučnina, spazam mišića, crvenilo
Phentolamine (α blokator)	1-5 mg bolus do max 15 mg bolus	1-2 min	3-5 min	Tahikardija, crvenilo, mučnina, vrtoglavica
Urapidil (blokator α1 i 5-HT1A receptora)	25 mg bolus, inf. 9-30 mg/h	5-15 min	3-5 h	

*modifikovano iz Marik PE, Varon J.³

Abstract

Hypertensive crisis

Marijana Pejić¹, Mina Radosavljević Radovanović^{2,3}, Nebojša Radovanović^{1,3}, Zorana Vasiljević^{2,3}

¹Emergency center, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ²Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ³Medical Faculty, University of Belgrade, Beograd, Srbija

Hypertensive crisis is characterized by sudden, critical increase of blood pressure above 180/110 mmHg, accompanied by symptoms and signs of acute target organ damage (heart, brain, kidney or eye). Although pathophysiological mechanisms of hypertensive crisis have not been fully elucidated, it is accepted that the main disorder is at the level of autoregulation of peripheral arteries and the initial process is sudden release of vasoconstrictors. When blood pressure rises above the upper limits of autoregulation, a rapid, exaggerated blood flow occurs with organs' hyperperfusion and subsequent leakage of fluid from blood vessels in the perivascular tissue. The most important factor to reduce morbidity and mortality caused by this condition is fast and carefully chosen therapy, which must be preceded by timely diagnosis. The absolute value of blood pressure by itself does not determine the urgency of hypertensive crisis; rather it confirms signs of acute target organ damage, and thus leads to an adequate and safe therapeutic regimen of lowering blood pressure, in order to prevent further organ damage. Special attention should be paid to the treatment regimens of hypertensive crisis associated with aortic dissection, acute myocardial infarction, stroke and cocaine abuse.

Key words: hypertensive crisis

Trodimenzijska ehokardiografija u realnom vremenu: Značaj treće dimenzije u svakodnevnom kliničkom radu

Bosiljka Vujisić-Tešić^{1,2}, Milan Petrović^{1,2}, Marija Boričić¹, Gordana Draganić¹, Danijela Trifunović^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Tokom poslednje četiri decenije ehokardiografija je, pored elektrokardiografije, postala osnovna dijagnostička metoda u kardiologiji. Istovremeno sa napretkom tehnologije mikroprocesora i računara dijagnostičke mogućnosti ehokardiografije su se eksponencijalno povećavale. Iako je konvencionalna ehokardiografija značajno doprinela razumevanju morfologije i funkcije srca, limitirana je prikazom u dve dimenzije, što zahteva mentalnu rekonstrukciju treće dimenzije od strane ehokardiografa. Zato je koncept trodimenzijskog prikaza (3D) prihvaćen kao prirodna evolucija ove tehnologije. Poslednje decenije svedoci smo razvoja 3D ehokardiografije od spore naknadne (off line) rekonstrukcije srčanih struktura u sliku volumena u realnom vremenu (RT3D). Glavna dokazana prednost ove tehnike je poboljšanje tačnosti ehokardiografske procene volumena i mase srčanih šupljina, koja je postignuta eliminisanjem potrebe za geometrijskim modelima i greškama izazvanih skraćenim presecima. Druga prednost RT3D snimanja je realan i jedinstveni sveobuhvatni pogled na srčane zalistke i kongenitalne anomalije, što se pokazalo izuzetno korisnim u vođenju perkutanih procedura i intraoperativnih hirurških intervencija. Međutim, za uključivanje 3D ehokardiografije u kliničku praksu, obavezno je puno razumevanje tehničkih principa i sistematičan pristup prikupljanja i analize dobijenih slika. Potrebno je i razumevanje prostorne anatomije i hemodinamike, poznavanje ograničenja ove metode i interpretaciju nalaza uz pažljiv klinički pregled.

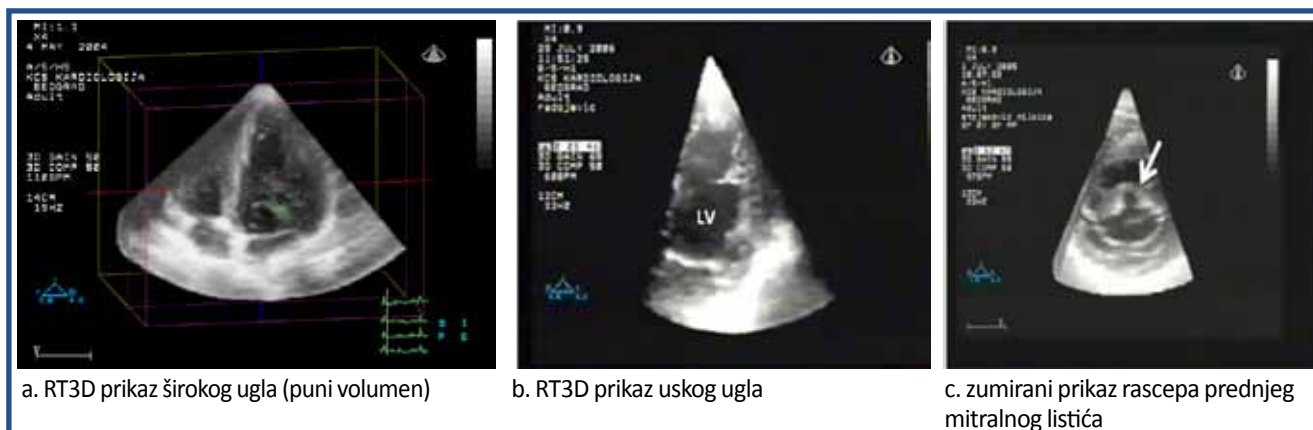
Ključne reči 3D ehokardiografija, tehnički principi, klinička primena

Tokom poslednje četiri decenije ehokardiografija je, pored elektrokardiografije, postala osnovna dijagnostička metoda u kardiologiji. Istovremeno sa napretkom tehnologije mikroprocesora i računara dijagnostičke mogućnosti ehokardiografije su se eksponencijalno povećavale, kao rezultat rasta našeg znanja i razvoja elektronike. Od prvih A mod prikaza u vidu šiljaka na osciloskopu kao refleksije jednog ultrazvučnog zraka koji je prošao kroz tkiva, preko prikaza anatomije i funkcije srca u jednoj ravni M mod, i dvodimenzijском ehokardiografijom (2D), do trodimenzijske ehokardiografske (3DE) slike volumena u realnom vremenu dobijenog iz bilo koje perspektive. Slika, u kombinaciji sa pulsanim, kontinualnim i kolor Doppler-om, dala je novi kvalitet ehokardiografskoj dijagnostici. Iako je 2D ehokardiografija u realnom vremenu, imala uticaja na našu sposobnost da razumemo i dijagnostikujemo valvularnu i ishemijsku bolest srca, koncept trodimenzijskog prikaza je prihvaćen kao prirodna evolucija ove tehnologije. Poslednje decenije svedoci smo razvoja 3D ehokardiografije od spore naknadne (off line) rekonstrukcije srčanih struktura u sliku volumena u realnom vremenu. Glavna dokazana prednost ove tehnike je poboljšanje tačnosti ehokardiografske procene volumena

i mase srčanih šupljina, koja je postignuta eliminisanjem potrebe za geometrijskim modelima i greškama izazvanih skraćenim presecima. Druga prednost 3DE snimanja je realan i jedinstveni sveobuhvatni pogled na srčane zalistke i kongenitalne anomalije kao i volumetrijska procena regurgitirajućih lezija i šantova 3DE kolor Doppler-om. Osim toga, 3D prikaz se pokazao izuzetno korisnim u vođenju perkutanih procedura i intraoperativnih hirurških intervencija. Međutim, za uključivanje 3D ehokardiografije u kliničku praksu, obavezno je puno razumevanje tehničkih principa i sistematičan pristup prikupljanja (akvizicije) i analize dobijenih slika.¹⁻⁴

Tehnički principi

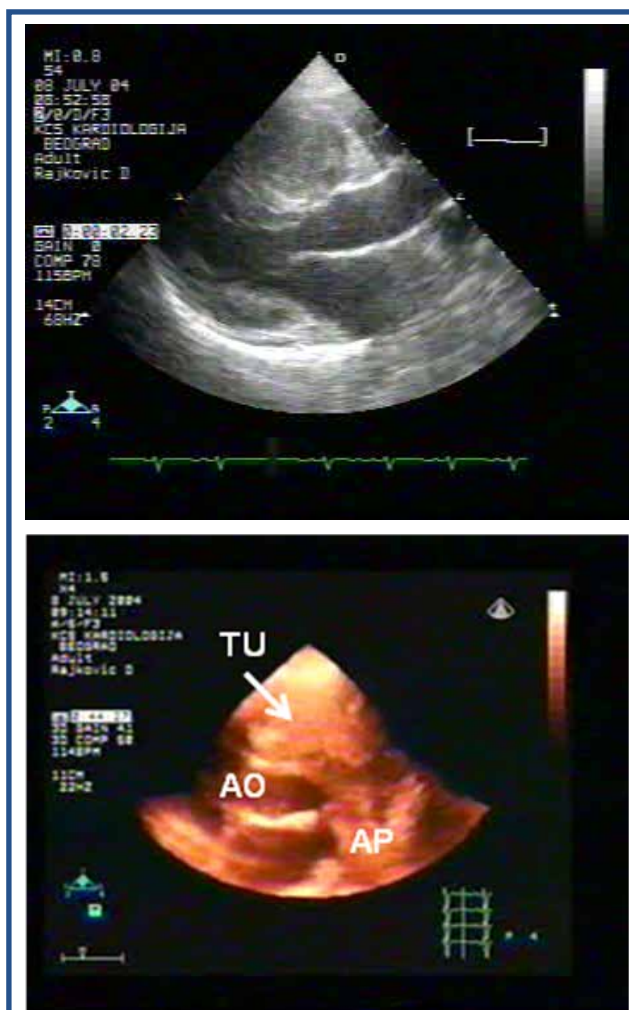
Prikupljanje podataka u tri dimenzije je moguće upotrebom različitih tehnika kao što su: 3DE u realnom vremenu, (Real-time 3D, live 3D) sa specijalnim sistemom matričnih (matrix-array) pretvarača, kao i 3DE rekonstrukcija u više srčanih ciklusa, bazirana na brojnim u nizu dobijenim, 2D presecima (slično multi-plane TEE), koji se kasnije prikazuju zajedno. 3DE prikaz u realnom vremenu (RT3DE) odnosi se na prikupljanje više piramidalnih grupa podataka u sekundi u jednom srčanom otkucaju.



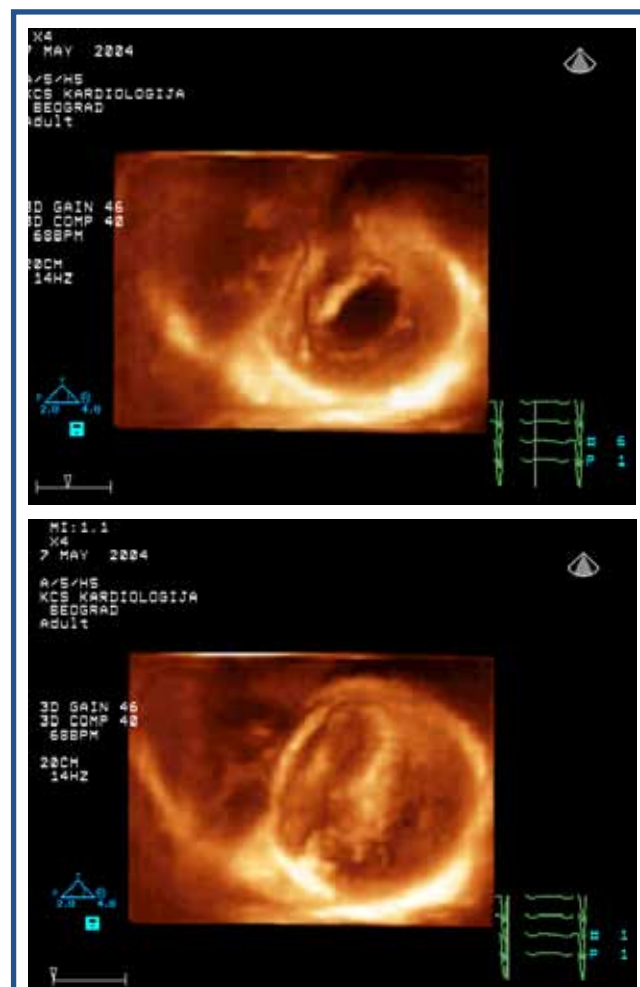
Slika 1. Različiti oblici prikaza prikupljenih podataka matričnom sondom

Većina ultrazvučnih sistema imaju mogućnost RT3DE prikaza volumena na više načina (slika 1): 3D uskog volumena, zumirani 3D prikaz, 3D širokog ugla (puni volumen) i 3D kolor širokog ugla. Mada ova metodologija prevazilazi ograničenja nametnuta disanjem bolesnika ili srčanom aritmijom, ograničena su lošijom vremenskom i prostornom rezolucijom. Nasuprot tome, više-pulsna 3D ehokardiografija pruža slike veće vremenske rezolucije, ali sa smetnjama u prikazivanju koje potiču zbog respiratornih pokreta ili srčanih aritmija bolesnika.

Lakoća prikupljanja podataka matričnom sondom, mogućnost da se slika gotovo celo srce u realnom vremenu, kao i mogućnost da se fokusira na određene strukture u jednom otkucaju, dovele su 3D ehokardiografiju bliže rutinskoj kliničkoj upotrebi. Takođe, 3DE dozvoljava morfološku analizu srčanih struktura uključujući i delove srca koji se ne mogu vizualizovati konvencionalnom ehokardiografijom. Za 3DE nije potrebna mentalna rekonstrukcija anatomije srca, što značajno smanjuje subjektivnost tumačenja. (slika 2) Pored toga iz sakupljenih podataka prikazanih u obliku



Slika 2. 2-D i RT3D prikaz tumora desne komore



Slika 3. Transverzalni presek mitralne valvule tokom sistole i diastole.

punog volumena mogu se naknadno izrezati (cropping) ili preseći u više ravni, da bi se identifikovale komponente valvularnih struktura unutar volumena ili vizualizovali 2D preseki u frontalnoj, sagitalnoj ili transverzalnoj ravni. (Slika 3)

Pre 3DE akvizicije, 2D slike moraju biti optimizovane: „Suboptimalne 2D slike usloviće i suboptimalne 3DE skupove podataka”.^{1,2} Dalje je potrebna i pažljiva 3D optimizacija dobijenog prikaza. Sa viškom pojačanja (gain), smanjuje se rezolucija i gubi se 3D perspektiva ili dubina unutar dobijenih podataka. Suprotno, nisko postavljanje gain-a uslovljava gubitak ehoa (dropout), s potencijalnim arteficialnim uklanjanjem anatomskih struktura koje se ne mogu vratiti za vreme obrade.

U poređenju sa drugim imidžing tehnikama RT3D ehokardigrafija je za sada, jedina metoda zapreminskog skeniranja srca u realnom vremenu koja je na raspolaganju. Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) su zasnovane na naknadnoj (off line) rekonstrukciji. RT3D ima vrhunsku vremensku rezoluciju (mada još značajno manju od 2D ehokardigrafije). MRI i CT imaju superiornu prostornu rezoluciju u odnosu na RT3D. Kompletan RT3D studija može zahtevati više od jedne eho akvizicije sa povećanjem ugla sektora, zbog ograničenja penetracije i pada prostorne i vremenske rezolucije.

Klinička primena

Jedna od ključnih prednosti RT3D ehokardigrafije, je njena sposobnost da obezbedi tačnu kvantifikaciju ukupne i regionalne funkcije leve komore (LV) kao i masu LV. Više studija je pokazalo da je RT3D ehokardigrafija preciznija od 2D prikaza, u poređenju sa MR koja se smatra zlatnim standardom za izračunavanje volumena i ejekcione frakcije.⁶ Dva su ključna razloga za veću preciznost: RT3D je manje zavisna od pretpostavki i potrebe za geometrijskim modelovanjem, a izbegnuti su i problemi u vezi sa skraćenim prikazom duge ose srca 2D tehnikom.⁷ Iz sličnih razloga RT3D je tačnija i za izračunavanje mase LV.⁸

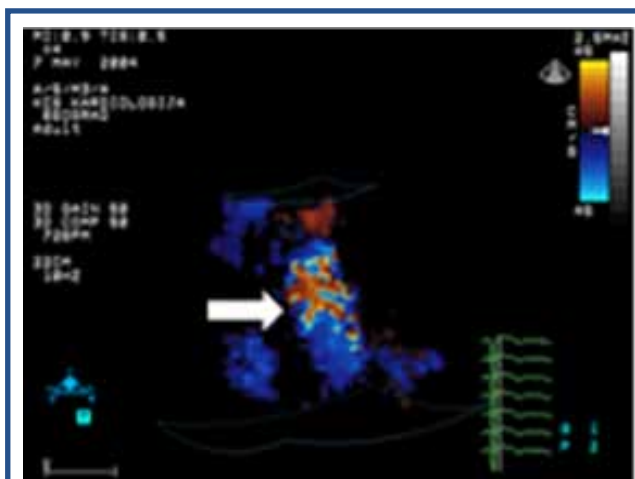
Primena kontrasta sa opacifikacijom šupljine LV, dalje poboljšava procenu jer dozvoljava bolju vizualizaciju trabekula koji se često slabo vide RT3D prikazom, a koje pri proceni volumena uz papilarne mišiće treba uključiti u šupljinu leve komore. U suprotnom volumeni mogu biti podcenjeni u odnosu na MR.⁹

Direktna RT3D procena regionalne pokretljivosti zida LV usmerena je ka objektivnijem otkrivanju ishemijske bolesti srca u mirovanju¹⁰ i tokom stres testa.¹¹

Takođe, kvantifikacija sistolne asinhronije RT3D ehokardijom pokazala se korisnom za izbor i optimizaciju resinhronizacione terapije.¹²

Istraživanja valvularne bolesti srca, naročito mitralne valvule, daju prednost RT3D ehokardigrafiji, zbog mogućnosti tačnog opisa valvularnih segmenata i karakteristika u planiranju hirurških rekonstrukcija.^{1,2,13} Istovremeno je moguća procena funkcionalne dinamike valvula kao i bolja komunikacija sa hirurzima zbog mogućnosti hiruškog viđenja mitralne valvule.^{14,15} Intenzivna istraživanja se vrše i na polju zapreminske kvantifikacije kolor dopler prikaza regurgitirajućih lezija, šantova i minutnog volumena.^{16,17,18}

RT3D ehokardigrafija je našla svoje mesto i u salama za interventnu kardiologiju kao vodič u brojnim perkutanim procedurama (videti Tabelu 1).^{1-3,19,20}



Slika 3. 3-D prikaz mlaza mitralne regurgitacije

Indikacije za 3D ehokardigrafiju kao i stanje na polju istraživanja prikazane su na Tabeli 1.

Tabela 1. Indikacije za 3D ehokardigrafiju

	Preporučeno za kliničku praksu	Perspektivne kliničke studije	Polje aktivnog istraživanja	Ne- pre- učeno
Procena funkcije leve komore				
Zapremina	+			
Oblik			+	
Ejakciona frakcija	+			
Disinhronija			+	
Masa		+		
Procena funkcije desne komore				
Zapremina		+		
Oblik				+
Ejakciona frakcija		+		
Procena leve pretkomore				
Zapremina			+	
Procena desne pretkomore				
Zapremina				+
Procena mitralne valvule				
Anatomija	+			
Stenoze	+			
Regurgitacija			+	
Procena aortne valvule				
Anatomija		+		
Stenoze		+		
Regurgitacija				
Procena trikuspidne i pulmonalne valvule				
Anatomija				+
Stenoze				+
Regurgitacija				+
kongenitalne anomalije sem ASD-a				+
Srčane mase				
Vegetacije, trombi				+
tumori				+
stres ehokardigrafija			+	
Veštačke valvule			+	
Vođenje transkateterskih procedura*	+			

Modifikovano iz Lang MR et al¹. *mitralni klips, mitralna valvuloplastika, perkutana implantacija aortne valvule, zatvaranje pretkomorskog defekta, ventrikularnog defekta i obliteracija aurikule leve pretkomore

Sve dok se 3D ehokardiografija u potpunosti ne uklopi u svakodnevnu kliničku praksu, protokoli i tehnike biće fokusirane na određene bolesti i proces rada u laboratorijama gde se obavlja. Trenutno, mnoge laboratorije izvođe kompletna 2DE ispitivanja na koje se nadovezuju fokusirane 3DE studije.^{1,2} Prema poslednjim EAE/ASE preporukama¹ izvođenje 3D ehokardiografije treba započeti uvođenjem jednostavnijih procedura ka složenijim. Pre svega, treba se upoznati sa komandama i optimizacijom slike, potom vežbati akviziciju tokom disanja, koristiti mogućnosti preseka u više ravni, kao i procenu funkcije leve komore. Valvule i kompleksnije mane ostaviti za kasnije.

Osnovna ograničenja 3D ehokardiografije odnose se na suboptimalne prikaze koji su u vezi sa pomeranjem UZ sonde tokom akvizicije kao i varijacija tokom respiratornih faza i/ili RR intervala. Rekonstrukcija prikaza je zavisna od operatera. Originalne sive vrednosti se delimično gube u 3D prikazu, zbog čega se ne mogu dobiti karakteristike tkiva.

U zaključku, treba naglasiti da 3D ehokardiografija predstavlja značajan korak u tehnologiji digitalnih slika, ali je njihova procena i interpretacija kompleksna. Zateva razumevanje prostorne anatomije i hemodinamike, poznavanje ograničenja ove metode i interpretaciju nalaza uz pažljiv klinički pregled. Međutim, 3D ehokardiografija ima značajne prednosti u dijagnostičkoj tačnosti i kliničkom odlučivanju posebno u proceni bolesti kao što su srčana insuficijencija, valvularne i urođene srčane mane. U bliskoj budućnosti sposobnost sakupljanja volumetrijskih podataka sa visokom vremenskom i prostornom rezolucijom u jednom srčanom otkucaju, daje još veće mogućnosti 3D ehokardiografiji za integraciju u svakodnevnu kliničku praksu.

Literatura

- Lang MR, Badano PL, Tsang W, et al. Guidelines and standards EAE/ASE. Recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:3-46.
- Hung J, Lang MR, Flachskampf F, et al. 3D echocardiography: A review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:213-33.
- Lang MR, Mor-Avi V, Sugeng L, et al. Three-dimensional echocardiography. The benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2053-69.
- Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time three-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation* 2009;119:314-29.
- Sugeng L, Weinert L, Thiele K, Lang RM. Real-time threedimensional echocardiography using a novel matrix array transducer. *Echocardiography* 2003;20:623-35.
- Kuhl HP, Schreckenber M, Rulands D et al. High resolution transthoracic real-time three dimensional echocardiography - Quantitation of cardiac volumes and function using semiautomatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2083-90.
- Monaghan MJ. Role of real time 3D echocardiography in evaluating the left ventricle. *Heart* 2006;92:131-6.
- Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation* 2009;119:314-29.
- Krenning BJ, Kirschbaum SW, Soliman OI, et al. Comparison of contrast agent-enhanced versus noncontrast agent-enhanced real-time three-dimensional echocardiography for analysis of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2007;100:1485-9.
- Maehle J, Bjoernstad K, Aakhus S, Torp HG, Angelsen BA. Three-dimensional echocardiography for quantitative left ventricular wall motion analysis: a method for reconstruction of endocardial surface and evaluation of regional dysfunction. *Echocardiography* 1994;11:397-408.
- Matsumura Y, Hozumi T, Arai K, et al. Non-invasive assessment of myocardial ischaemia using new real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: comparison with conventional two-dimensional methods. *Eur Heart J* 2005;26:1625-32.
- Krenning BJ, Szili-Torok T, Voormolen MM, et al. Guiding and optimization of resynchronization therapy with dynamic threedimensional echocardiography and segmental volume—time curves: a feasibility study. *Eur J Heart Fail* 2004;6:619-25.
- LP, Weinert L, Lang RM. Real Time 3D Echocardiography for Rheumatic mitral valve stenosis evaluation: An accurate and novel approach. *J Am Coll Cardiol* 2004;42(11):2091-6.
- Delabays J, Jeanrenaud X, Chassot PG, et al. Localization and quantification of mitral valve prolapse using threedimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2004;5(6):422-9.
- Kwan J, Qin JX, Popovic ZB, et al. Geometric changes of mitral annulus assessed by real-time 3-dimensional echocardiography: becoming enlarged and less nonplanar in the anteroposterior direction during systole in proportion to global left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(11):1179-84.
- Gianfaldoni ML, Venturi F, Petix NR, et al. Quantitative evaluation of functional mitral insufficiency in dilated cardiomyopathy: morphological and functional correlations. *Ital Heart J* 2002;3:738-45.
- Hofmann T, Franzen O, Koschik DH, Von KY, Goldmann B, Meinerz T. Three-dimensional color Doppler echocardiography for assessing shunt volume in atrial septal defects. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1173-8.
- Pemberton J, Li X, Karamlou T, et al. The use of live three dimensional Doppler echocardiography in the measurement of cardiac output: an in vivo animal study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:433-8.
- Maeno YV, Benson LN, McLaughlin PR, Boutin C. Dynamic morphology of the secundum atrial septal defect evaluated by three dimensional transoesophageal echocardiography. *Heart* 2000;83:673-7.
- Magni G, Cao QL, Sugeng L, et al. Volume-rendered, threedimensional echocardiographic determination of the size, shape, and position of atrial septal defects: validation in an in vitro model. *Am Heart J* 1996;132:376-81.

Abstract

Real time three-dimensional echocardiography: The importance of the third dimension in everyday clinical practice

Bosiljka Vujisić-Tešić^{1,2}, Milan Petrović^{1,2}, Marija Boričić¹, Gordana Draganić¹, Danijela Trifunović^{1,2}

¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia; ²Clinic of cardiology, Clinical center of Serbia, Belgrade

Over the past four decades, echocardiography, in addition to electrocardiography, became a primary diagnostic tool in cardiology. At the same time by the development of microprocessors and computers technology, diagnostic capabilities of echocardiography have been increased exponentially. Although conventional echocardiography contributed significantly to the understanding of the morphology and function of the heart, the display is limited in two dimensions, which requires mental reconstruction of the third dimension by the sonographer. That is why the concept of three-dimensional display (3D) was accepted as a natural evolution of the technology. During the last decade there is the evident development of 3D echocardiography from subsequent slow (off-line) reconstruction of cardiac structures to the real time volume imaging (RT3D). The main proven advantage of this technique is the improved accuracy of echocardiographic assessment of volume and mass of the heart cavities, which is achieved by eliminating the need for geometric models and errors caused by short sections. Another advantage of RT3D recording is unique, realistic and comprehensive view of overall cardiac valvular and congenital anomalies, which proved to be extremely useful in guiding percutaneous procedures and intraoperative surgical interventions. However, the inclusion of 3D echocardiography in clinical practice, requires the understanding of the technical principles and a systematic approach to the acquisition and analysis of images. It also requires an understanding of spatial anatomy and hemodynamics, knowledge of the limitations of these methods and the interpretation of findings with careful clinical examination.

Keywords: 3D-echocardiography, indications

Značaj standardne dvodimenzionalne i jednodimenzionalne ehokardiografije u proceni dobrog odgovora na resinhronizacionu terapiju miokarda kod bolesnika sa teškom dilatativnom kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom – jednogodišnje praćenje

Milan Ž. Petrović^{1,3}, Marija T. Petrović¹, Goran Milašinović^{2,3}, Bosiljka Vujisić Tešić^{1,3}, Danijela Trifunović Zamaklar^{1,3}, Ivana Nedeljković^{1,3}, Marija Boričić¹, Ivana Petrović¹, Marko Banović¹

¹Klinika za kardiologiju KCS Beograd, ²Pacemaker centar KCS Beograd, ³Medicinski fakultet Beograd

Sažetak

Uvod: Resinhronizaciona terapija srca (cardiac resynchronization therapy, CRT) predstavlja značajan korak napred u lečenju bolesnika sa srčanom slabošću. Cilj istraživanja je bio da se proceni sposobnost ehokardiografskih parametara, uključujući i parametre mehaničke disinhronije, da predevide ehokardiografski dobar odgovor na CRT.

Metode: Sprovedeno je 12-mesečno praćenje 70 bolesnika (53 muškarca, 17 žena), kojima je CRT ugrađen po standardnim kriterijumima: srčana slabost NYHA klase III ili IV, frakcija istiskivanja leve komore (LVEF) $\leq 35\%$, trajanje QRS kompleksa ≥ 120 ms i optimalna terapija lekovima. Svi ehokardiografski parametri, uključujući i mehaničku disinhroniju (interventrikularna disinhronija ≥ 40 ms, intraventrikularna disinhronija odn. septal to lateral wall delay ≥ 65 ms), dobijeni su primenom konvencionalnog i tkivnog doplera. Kriterijum dobrog odgovora na CRT je bio porast LVEF $> 20\%$ (responderi).

Rezultati: Kod 60 % (42/70) naših bolesnika registrovan je dobar odgovor. Uočena je statistički značajna razlika u početnim vrednostima dvanaest ehokardiografskih parametara, između grupe respondera i nonrespondera. Od tih dvanaest, šest parametara (udarni volumen, indeks udarnog volumena, frakcija skraćenja leve komore, dimenzija desne komore, maksimalna brzina mitralne regurgitacije i PISA area MR) imalo je umereno dobru sposobnost da predvide skok LVEF sa senzitivnošću od 62,2 % do 82,4 %, i specifičnošću od 56,5 % do 81,2 %. Površina ispod ROC krive je bila ≤ 0.76 . Multivarijantnom regresionom analizom izdvojena su dva parametra funkcije leve komore kao mogući nezavisni prediktori dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT: indeks udarnog volumena LV sa graničnom vrednošću od 38.7 ml/m² ($p=0.045$, RR=0.896, 95 % CI for RR= 0.805-0.998) i frakcija skraćenja LV sa graničnom vrednosti od 13 % ($p=0.032$, RR=0.707, 95 % CI for RR= 0.515-0.970).

Zaključak: Čak i sa umereno dobrom senzitivnošću i specifičnošću, nijedan od ovih 12 parametara nije se pokazao dovoljno dobrim u predikciji odgovora na CRT. Prednost indeksa udarnog volumena i frakcije skraćenja leve komore u odnosu na druge ehokardiografske parametre je u jednostavnosti njihovog određivanja primenom jednodimenzionalne M-mod ehokardiografije, što ostaje da se potvrdi u daljim istraživanjima.

Ključne reči

ehokardiografija, dilatativna miokardiopatija, resinhronizacija

Uvod

Resinhronizaciona terapija miokarda (CRT) postala je prihvaćen način lečenja bolesnika sa sistolnom srčanom slabošću, rezistentnom na optimalnu medikamentnu terapiju, naročito kod

umerenih i teških oblika dilatativne kardiomiopatije sa blokom leve grane, EF $<35\%$ i širokim QRS >120 ms. To potvrđuju i zvanične preporuke za primenu CRT od strane Amerčkog (AHA/ACC/HRS preporuke)¹ i Evropskog udruženja kardiologa (ESC preporuke). Brojne kliničke studije pokazale su prednosti CRT u lečenju ovih bolesnika koje

se odnose na poboljšanje simptoma, tolerancije napora, kvalitet života i dugoročnu prognozu, uključujući mortalitet i dužinu trajanja hospitalizacija kod ovih bolesnika^{2,3,4}. Međutim, još uvek oko 30 % bolesnika tretiranih sa CRT nemaju adekvatan pozitivan klinički odgovor poboljšanja posle CRT (non responders). Brojna istraživanja su pokušavala da definišu kriterijume za selekciju bolesnika koji će dobro odgovoriti na CRT (tzv. responders) kako bi njihovo lečenje bilo isplativo i efikasno.

Širina QRS kompleksa u EKG-u koja je bila u početku vodeći kriterijum za selekciju bolesnika za CRT, pokazala se kao nedovoljno precizna metoda⁵. Kasnija istraživanja su sugerisala specifičnija merenja, odnosno određivanje mehaničke disinhronije srca drugim metodama: ehokardiografski, magnetnom rezonancijom i radionukleidnim metodama.

Po raznovrsnosti i broju primenjenih metoda izdvojila se ehokardiografija. Za procenu asinhronije miokarda korišćene su različite ehokardiografske tehnike: jednodimenziona M-mod ehokardiografija, dvodimenziona 2D ehokardiografija, color doppler eho, trodimenziona ehokardiografija (3D-eho), strain i strain rate, speckle-tracking eho, pulsni tkivni doppler (PWTDI), razni modaliteti tkivnog doplera (TDI). Ehokardiografija se pokazala korisnom u otkrivanju asinhronije i kvantitativnoj proceni težine asinhronije⁶.

Međutim, PROSPECT⁷ studija je pokazala da nijedan ehokardiografski parametar za procenu mehaničke disinhronije srca, zbog skromne specifičnosti i senzitivnosti, nije dovoljno dobar da predvidi dobar ehokardiografski i klinički odgovor na CRT, tako da parametri za procenu mehaničke disinhronije nisu uvršteni u zvanične preporuke i kriterijume za selekciju bolesnika za CRT⁸.

Cilj našeg istraživanja je bio da se proceni značaj ehokardiografskih parametara, uključujući i parametre mehaničke disinhronije, da predvide dobar ehokardiografski odgovor na CRT, odnosno što preciznija selekcija bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji će imati dobar odgovor na CRT.

Metodi

Istraživanje je sprovedeno od decembra 2006. godine do decembra 2009. godine u Ehokardiografskom kabinetu Klinike za kardiologiju na Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Istraživanje je bilo prospektivnog karaktera sa praćenjem bolesnika 12 meseci od trenutka ugradnje-primene resinhronizacione terapije srca. Učestvovalo je 70 bolesnika (53 muškarca, 17 žena), prosečne starosti 59.2 ± 9.1 godina.

Svi bolesnici su ispunjavali standardne kriterijume za ugradnju CRT: srčana slabost NYHA klase III ili IV, frakcija istiskivanja leve komore $EF \leq 35\%$, blok leve grane LBBB, trajanje QRS kompleksa ≥ 120 ms, optimalna terapija lekovima.

Bolesnicima je ehokardiografski pregled urađen pre ugradnje CRT-a (*baseline* podaci), a nakon toga bolesnici su praćeni periodično posle 1, 3, 6 i 12 meseci. U našem radu korišćeni su *baseline* podaci i podaci nakon 12 meseci od CRT-a.

Ehokardiografski parametri dobijeni su merenjem u 2D-modu i M-modu, konvencionalnim doplerom (pulsnim i kontinuiranim) i tkivnim doplerom (PWTDI). Ko-

rišćen je ehokardiografski aparat Siemens ACUSON Sequoia C256 sa multifrekventnom sondom 3V2c (2–4 MHz). Podaci su dokumentovani na termo crno-belom papiru pomoću *mitsubishi* (ili *sony*) video printera. Ehokardiografski su praćeni parametri sistolne i dijasolne funkcije leve komore, parametri mitralne regurgitacije, dimenzije desne komore, procena pritiska u plućnoj arteriji. Ukupno su posmatrana 43 različita ehokardiografska parametra.

Primenom 2D i M mod ehokardiografije merene su dimenzije (LVEDD, LVESD) i volumeni leve komore (EDV, ESV, SV), debljina zida miokarda i septuma u dijasoli, minutni volumen (CO) i indeks minutnog volumena (CI), udarni volumen (SV) i indeks udarnog volumena (SI), ejekciona frakcija (EF) i frakcija skraćanja (FS). Brzina promene pritiska u levoj komori tokom vremena (dP/dT) merena je kontinuiranim (CW) doplerom iz mlaza mitralne regurgitacije. Primenom pulsog (PW) doplera određeni su velocity time integral (VTILV), preejekcioni period (LVPEP) i vreme trajanja ejekcije (LVET). Pulsni tkivni dopler (PWTDI) je upotrebljen za procenu maksimalne sistolne brzine septuma (S-Vmax) i lateralnog zida LV (LW-Vmax), kao i vremena delta-T (ΔT) potrebnog za postizanje maksimalne sistolne brzine ventrikularnog septuma (ΔTS) i lateralnog zida LV (ΔTLW). Vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT), kao i vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVCT), takođe su određeni sa PWTDI, a myocardial performance index (MPI) dobijen je kalkulacijom $(IVRT+IVCT)/LVET$. Parametri dijastolne funkcije leve komore (E-talas, A-talas, E/A odnos, vreme deceleracije E talasa (DTE), vreme dijasolnog punjenja (DFT), i procenat trajanja DFT u odnosu na ukupno trajanje RR intervala (DFT/RR odnos u %) određeni su sa PWTDI.

Veličina mitralne regurgitacija je procenjena određivanjem dimenzija leve pretkomore u dijasoli (LA-dim), površine LA (LA-area), maksimalne brzine mitralne regurgitacije (VPMR), PISA-area, PISA-radius, velocity time integral (VTIMR) i semikvantitativnom procenom veličine mlaza MR (MR+) skalom od 1+ do 4+. Kod desne komore (RV) merene su dimenzije RV u dijasoli (RVdim), preejekcioni period (RVPEP), vreme ejekcije (RVET), velocity time integral plućne arterije (VTIAP), vreme akceleracije plućne arterije (ACTAP). Visina pritiska u desnoj komori u sistoli (PGRV) dobijena je kalkulacijom preko maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije (VPTR) registrovane CW doplerom.

Kriterijum za mehaničku disinhroniju miokarda bili su postojanje interventrikularne disinhronije (InterVD) i intraventrikularne LV disinhronije (IntraVD). Kriterijum za interventrikularnu disinhroniju između leve i desne komore bila je razlika u trajanju preejekcionih vremena leve i desne komore veća od 40 msec ($LVPEP-RVPEP \geq 40$ ms). Kriterijum za intraventrikularnu disinhroniju unutar leve komore bio je kašnjenje kontrakcije lateralnog zida LV u odnosu na kontrakciju ventrikularnog septuma za više od 65 msec ($\Delta TLZ - \Delta TS \geq 65$ ms).

Pokazatelj dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT bilo je povećanje ejekcione frakcije leve komore za $> 20\%$. Ti pacijenti su označeni kao „responderi.“ Bolesnici koji su posle ugradnje CRT imali porast ejekcione frakcije leve komore manji od 20 %, označeni su kao „nonresponderi“.

Statistička analiza

Podaci dobijeni ovim istraživanjem analizirani su metodom deskriptivne statistike, Studentovim t-testom, Wilcoxon-ovim testom, univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom i ROC (*receiver operating characteristic*) krivom.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 70 bolesnika (53 muškarca, 17 žena) prosečne starosti 59.2 ± 9.1 godina. U našoj grupi bolesnika, njih 60 % (42/70), bili su responderi, dok 40 % (28/70) bolesnika nije imalo dobar odgovor na CRT. Prosečna starost u grupi respondera je bila 60.2 ± 8.7 godina, a u grupi nonrespondera 57.8 ± 9.6 godina ($p = ns$).

Tabela 1. Ehokardiografski parametri respondera pre CRT i 12 meseci posle primene CRT-a ($p < 0.05$)

Tabela 1.	Ehokardiogr. parametri u grupi respondera				
	Bazalne vrednosti		Posle 12 meseci		
variable	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$p < 0.05$
LVEDD	7.56	0.94	6.99	1.23	0
LVESD	6.68	0.97	5.79	1.38	0
LVESV	234.7	74.6	189.1	110.8	0.008
LVSV	71.5	23.6	88	29	0.01
LVSI	36.2	11.9	44.7	12.3	0.002
LVFS	12.1	4.1	18.7	7.2	0
dP/dtLV	472.9	126.9	607.4	127.4	0.01
LVET	226.1	29.6	243.4	34.4	0.009
RVPEP	118.5	28.6	149.6	36.4	0
RVET	233.7	36.6	257.6	39.9	0.013
VPTR	2.46	0.8	2.61	0.42	0.039
InterVd	61.6	25.4	37.4	28.3	0.015
S-ΔT-VSmax	149.2	75.4	202.1	70.8	0.002
IVCT	175.1	77.2	131.4	43.6	0.023
MPI	1.42	0.41	1.17	0.33	0.036
DTE	98.8	55.6	143.2	51	0.002
DFT	277.2	119.4	368.6	5	0
RRinterval	754.9	128.5	822.5	124.1	0.006
%RR	30.9	8.7	43.24	4.64	0.002
MR(+)	2.3	0.8	1.7	0.8	0.001
LAdim	4.7	0.6	4.34	0.88	0.005
PISAradius	0.64	0.15	0.49	0.25	0.019
VTIMR	1.29	0.45	1.07	0.5	0.046

X – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

Vrednosti ehokardiografskih parametara u grupi respondera, pre CRT i 12 meseci posle primene CRT, dati su u tabeli 1. Vreme disinhronije između leve i desne komore je smanjeno sa 65 ms na 37 ms. Zapaža se značajno smanjenje dimenzija LV(EDD, ESD) i poboljšanje sistolne funkcije leve komore: smanjenje ESV, porast udarnog volumena (SV) i indeksa udarnog volumena (SI), povećanje vrednosti cirkumferentnog skraćenja LV, porast dP/dT leve komore, produženo trajanje PEP i ET LV, smanjenje MPI LV. Poboljšanje dijasolne funkcije LV ogleda se u produženom trajanju punjenja LV(DFT), kao

i produženom vremenu deceleracije E talasa (DTE). Takođe je došlo do nestanka atrioventrikularne disinhronije, jer se značajno povećala dužina punjenja LV u odnosu na trajanje RR intervala (% RR). Parametri redukcije mitralne insuficijencije su takođe ubedljivi: smanjene vrednosti LA-dim, PISA radius, PISA area i VTIMR.

Poređenjem bazalnih vrednosti 43 ehokardiografska parametara kod respondera i nonrespondera uočena je statistički značajna razlika za sledeće parametre: LVCO, LVCI, LVSV, LVSI, LVFS, RVdim, InterVd, IVCT, VPMR, PISAradius, PISAarea i VTIMR (Tabela 2).

Tabela 2. Ehokardiografski parametri bazalnih vrednosti kod respondera i nonrespondera, pre primene CRT-a ($p < 0.05$)

Tabela 2	Ehokardiografski parametri pre CRT				
	Nonresponderi		Responderi		
variable	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$P < 0.05$
LVCO	8.21	5.53	5.9	3.4	0.006
LVCI	3.94	2.91	3	1.75	0.023
LVSV	86.2	22.6	71.5	23.6	0.022
LVSI	42.8	10.1	36.2	11.9	0.035
LVFS	14.8	4.4	12.1	4.1	0.022
RVdim	2.8	0.6	2.5	0.66	0.021
InterVd	48.8	26.7	61.6	25.4	0.05
IVCT	140.2	53.7	175.1	77.2	0.028
VPMR	3.69	0.88	4.24	0.74	0.025
PISA radius	0.59	0.58	0.64	0.15	0.009
PISA area	1.54	1.37	2.35	0.94	0.027
VTIMR	1	0.5	1.29	0.45	0.049

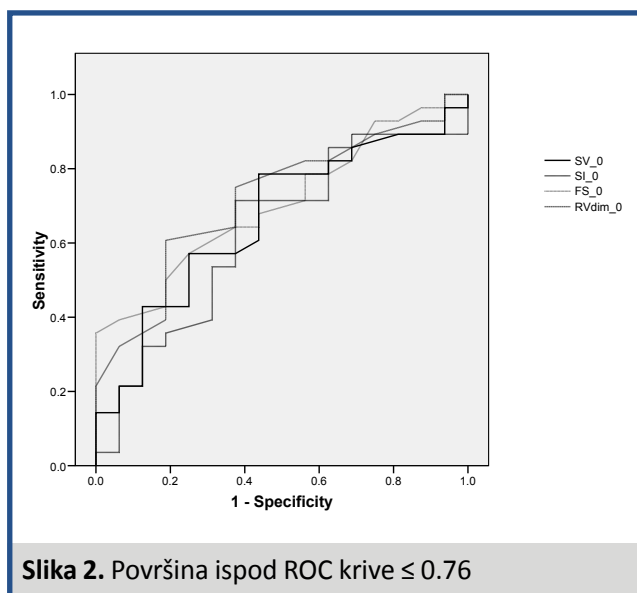
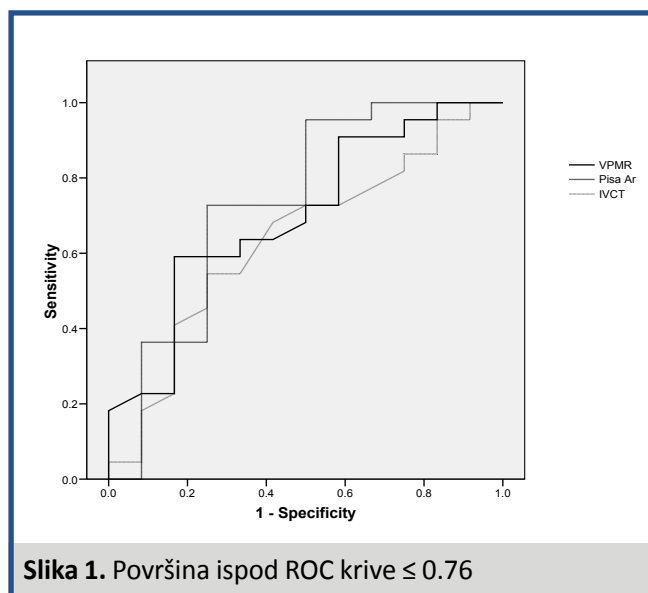
X – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

U predikciji povećanja LVEF za više od 20 %, univarijantnom regresionom analizom ovih 12 parametara pojedinačno, izdvojeni su LVSV, LVSI, LVFS, RVdim, VPMR i PISAarea, kao potencijalni nezavisni prediktori dobrog odgovora (Tabela 3). Za parametre LVSV, LVSI, LVFS i RVdim što je $RR < 1$ (relativni rizik < 1), to je skok ejekcione frakcije leve komore veći, a za parametre VPMR i PISAarea što je $RR > 1$ (relativni rizik > 1), to je skok ejekcione frakcije leve komore veći, odnosno, veća je bila verovatnoća dobrog odgovora na CRT.

Tabela 3. Prediktori dobrog odgovora na CRT (porast LVEF > 20 %)

varijable	Prediktori dobrog odgovora na CRT (LVEF > 20%) (Univarijantna regresiona analiza)		
	p	RR	95 % CI for RR
LVSV	0.028	0.973	0.950–0.997
LVSI	0.044	0.95	0.903–0.999
LVFS	0.031	0.863	0.755–0.987
RVdim	0.028	0.356	0.142–0.894
VPMR	0.033	2.347	1.073–5.135
PISA area	0.038	2.133	1.044–4.358

RR – relativni rizik



ROC Curve analizom određene su cutoff vrednosti za ove parametre, tako da za parametre LVSV, LVSI, LVFS i RVdim što je njihova bazalna vrednost manja od cutoff vrednosti, povećava se verovatnoća skoka ejekcione frakcije leve komore za više od 20 % i očekuje se dobar odgovor na resinhronizacionu terapiju (Tabela 4). Za parametre VPMR i PISA-area što je njihova vrednost pre CRT-a veća od cutoff vrednosti, povećava se verovatnoća dobrog odgovora na CRT (npr. za PISA-area parametar je 2.13 x veća šansa dobrog odgovora i oporavka LVEF, jer je njen RR 2.133).

Tabela 4. ROC krive i granične vrednosti za različite ehokardiografske parametre

variable	area	P	Cutoff	Sn	Sp
LVSV	0.689	0.015	86	82.4	58.3
LVSI	0.698	0.012	38.7	75	63.6
LVFS	0.687	0.014	13	62.2	66.7
RVdim	0.681	0.02	2.7	72.2	56.5
VPMR	0.689	0.029	4.05	67.9	63.2
PISAarea	0.760	0.005	2.08	69.2	81.2

Sn – senzitivnost, Sp – specifičnost

Površina ispod ROC krive je ≤ 0.76 za sve ove parametre, a senzitivnost se nalazi u rang 62,2% do 82,4%, dok je njihova specifičnost 56,5 % do 81,2 % (umereno dobra). (Slika 1 i Slika 2)

Ako se poredi zajedno LVSI, LVFS, RVdim, VPMR i PISAarea, multivarijantnom regresionom analizom izdvojen je **LVSI** kao najbolji prediktor dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT ($p=0.045$, $RR=0.896$, 95% CI for $RR= 0.805-0.998$).

Ako se poredi zajedno LVSV, LVSI, LVFS, VPMR i PISAarea, kao najbolji nezavisni prediktor dobrog odgovora na CRT, izdvaja se **LVFS** ($p=0.032$, $RR=0.707$, 95 % CI for $RR= 0.515-0.970$).

Diskusija

Izuzet PROSPECT⁸ studije, u literaturi ima malo podataka o studijama koje su procenjivale značaj ehokardiografskih parametara u predikciji ehokardiografskog odgovora na resinhronizacionu terapiju srca. PROSPECT studija je procenjivala značaj i sposobnost dvanaest parametara mehaničke disinhronije da predvide dobar odgovor na resinhronizacionu terapiju srca.

Mi smo u našem istraživanju koristili 43 različita ehokardiografska parametra, u predikciji dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT. Procenjen je značaj

kako ehokardiografskih parametara mehaničke disinhronije ($IntraVd \geq 65$ ms, $InterVd \geq 40$ ms, $LVPEP \geq 140$ ms, $DFT/RR \leq 40$ %) tako i ehokardiografskih parametara za procenu sistolne i dijasolne funkcije leve komore, mitralne regurgitacije, sistolne funkcije desne komore i parametri za procenu pritiska u plućnoj arteriji.

Pratećem svih varijabli tokom 12 meseci kod respondera uočen je trend poboljšanja sistolne i dijasolne funkcije leve komore sa smanjenjem dimenzija leve komore, što govori u prilog reverznog remodelovanja leve komore, a uočeno je i smanjenje stepena mitralne insuficijencije (Tabela 1). Ovakav trend poboljšanja funkcije i remodelovanja srca primenom resinhronizacione terapije, prethodno je uočen kroz MUSTIC⁹ i MIRACLE¹⁰ studije.

U našoj studiji 60 % bolesnika je imalo dobar odgovor na CRT. To je nešto manje nego u drugim studijama gde se broj respondera kreće oko 70 %. Razlog za niži procenat respondera u našj studiji mogao bi da bude veliki broj teških bolesnika sa veoma izraženom dilatativnom kardiomiopatijom, što potvrđuju visoke bazalne vrednosti EDD i ESD leve komore.

Bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju u našoj grupi bolesnika imali su bolesnici sa manjim vrednostima LVSV, LVSI i LVFS leve komore, većim vrednostima VPMR i PISA-aree i manjim bazalnim dijametrom desne komore. Ovakvi rezultati nagoveštavaju da pored standardnih kriterijuma za CRT (trajanje QRS-a ≥ 120 ms, $EF \leq 35$ %, NYHA klase III i IV i optimalna terapija lekovima), prediktori odgovora na resinhronizacionu terapiju mogu biti i ehokardiografski parametri-markeri funkcije

leve komore i bazalna dimenzija desne komore.

Multivarijantnom regresionom analizom ovih šest parametra zajedno (LVSV, LVSI, LVFS, RVdim, VPMR, PI-SA-area) kao dva najbolja nezavisna prediktora dobrog odgovora na resinhronizacionu terapiju izdvajaju se **LVSI** sa cutoff-om od 38.7 ml/m², odnosno, **LVFS** sa cutoff-om od 13 %. Bolji odgovor na resinhronizacionu terapiju u našoj grupi bolesnika imali su bolesnici sa bazalnim vrednostima manjim od ovih cutoff vrednosti.

Smatramo da je osnovna prednost LVSI i LVFS, kao nezavisnih prediktora dobrog odgovora na CRT, u odnosu na druge visokosofisticirane ehokardiografske metode (kao što su strain, 3D-EHO, TSI) u jednostavnosti njihovog određivanja. Za razliku od drugih složenih, komplikovanijih metoda, oni se mogu dobiti primenom jednodimenzionalne M-mod ehokardiografije, pri čemu imaju umerene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti.

U našem istraživanju nijedan od četiri parametra mehaničke disinhronije (IntraVd, InterVd, LVPEP, DFT/RR), kao ni u PROSPECT studiji, nije pokazao statističku značajnost u predikciji dobrog ehokardiografskog odgovora na CRT.

Na kraju treba imati u vidu i zaključna zapažanja PROSPECT studije da se i drugi faktori, osim smanjenja mehaničke disinhronije, mogu kriti iza (ne)uspeha resinhronizacione terapije. Ti faktori su: prisustvo ožilnog tkiva miokarda (pacijenti sa ishemijskom), varijacije u anatomiji venskog sistema koronarnog sinusa srca, neodgovarajući položaj elektroda pacemakera, posmatračka varijabilnost (interobserver variabiliti), veličina posmatranog uzorka i dr.

Zaključak

Resinhronizaciona terapija srca se pokazala uspešnom u lečenju naših bolesnika sa umerenom do teškom sistolnom srčanom slabošću koja se prethodno nije poboljšala uprkos optimalnoj terapiji lekovima. Efekti resinhronizacione terapije ogledali su se u poboljšanju funkcije leve komore i smanjenju stepena mitralne insuficijencije (reverzno remodelovanje).

Nijedan od bazičnih ehokardiografskih parametara pojedinačno nije se pokazao dovoljno dobrim u predik-

ciji odgovora na CRT, tako da još uvek ne postoji univerzalni parametar koji bi mogao da predvidi dobar odgovor na CRT.

U našem istraživanju kao najvažniji nezavisni ehokardiografski prediktori dobrog odgovora na CRT izdvajaju se LVSI i LVFS, a njihova prednost u odnosu na druge ehokardiografske parametre je u jednostavnosti njihovog određivanja. Uočava se potreba za tehnološkim inovacijama koje bi omogućile nove dijagnostičke metode i bolju selekciju bolesnika u budućim istraživanjima.

Literatura

1. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes MNA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-6.
2. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
4. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure – the multicenter InSync clinical study. *Eur Heart Fail* 2002;4:311-20.
5. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relation between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
6. Yz CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyanopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90(suppl VI):vi17-vi22.
7. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
8. Clancy JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (cardiac resynchronization in heart failure study): rationale, design and end-points. *Eur Heart Fail* 2001; 3:481-9.
9. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
10. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.

Abstract

The role of standard 2D and M-mode echocardiography in assessment of good response to cardiac resynchronization therapy in patients with severe dilated cardiomyopathy and heart failure-one year follow-up

Milan Ž. Petrović^{1,3}, Marija T. Petrović¹, Goran Milašinović^{2,3}, Bosiljka Vujisić Tešić^{1,3}, Danijela Trifunović Zamaklar^{1,3}, Ivana Nedeljković^{1,3}, Marija Boričić¹, Ivana Petrović¹, Marko Banović¹

¹Clinic for cardiology, Clinical center of Serbia, ²Pacemaker center Clinical center of Serbia, ³School of medicine University of Belgrade, Serbia

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is considered to be a significant step forward in the treatment of patients with heart failure; it reduces morbidity and mortality due to proper selection of candidates for CRT. The aim of study was to assess the performance of echocardiographic parameters, including parameters of mechanical dyssynchrony, to predict CRT response.

Methods: The 12-month trial was performed on 70 patients (53 men, 17 women) with standard inclusion criteria: New York Heart Association class III or IV heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms and optimal medical therapy. All echocardiographic parameters, using conventional and tissue Doppler-based methods, were evaluated. Indicator of positive CRT response was more than 20 % in improvement of LVEF.

Results: LVEF increased $>20\%$ in 60 % (42/70) pts. Out of twelve baseline echocardiographic parameters, six (left ventricular stroke volume, SV; left ventricular stroke index, SI; left ventricular fraction shortening, FS; right ventricular dimension, RVdim; peak velocity of mitral regurgitation, PVMR, proximal isovelocity surface area, PISA) had modest to good ability to predict LVEF response with sensitivity ranging from 62,2 % to 82,4 %, and specificity ranging from 56,5 % to 81,2 %. For those parameters, the area under the receiver operating characteristic curve for positive response to CRT was ≤ 0.76 . Multivariate logistic regression analysis resulted in selection of left ventricular SI and FS as possible predictive independent echocardiographic parameters for a good CRT response. The cutoff value for left ventricular stroke index was 38.7 ml/m² ($p=0.045$, RR=0.896, 95 % CI for RR=0.805-0.998) and for left ventricular fraction shortening 13 % ($p=0.032$, RR=0.707, 95 % CI for RR= 0.515-0.970).

Conclusions: The advantage of LVSI and LVFS, as independent predictors of good response to CRT, lies in simplicity of their assessing by conventional M-mode and 2D echocardiography. This could be an argument for adding them to the inclusion criteria for CRT.

Key Words: echocardiography, dilatative myocardiopathy, resynchronization

Uticaj gojaznosti na pojavu hipertrofije leve komore u odnosu na pol ispitanika

Vesna Stojanov

Multidisciplinarni Centar za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja arterijskog krvnog pritiska, Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Gojaznost i arterijska hipertenzija predstavljaju značajan faktor rizika za nastanak hipertrofije leve komore. Cilj ovog istraživanja je procena prediktorne vrednosti pojedinih antropometrijskih parametara na pojavu hipertrofije leve komore kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

Metodi. Istraživanje je sprovedeno na 156 pacijenata sa arterijskom hipertenzijom, i to 76 muškaraca i 80 žena, prosečne starosti $59,13 \pm 11,26$ godina. Hipertrofija leve komore procenjena je elektrokardiografskim i ehokardiografskim parametrima. Antropometrijski parametri ispitanika, vrednosti krvnog pritiska i biohemijski parametri izmereni su u jutarnjim časovima.

Rezultati: Hipertrofija leve komore utvrđena je kod 53,2 % pacijenata sa hipertenzijom. Hipertrofija je češća kod muškaraca (61,8 %) nego kod žena (45,0 %). Ova razlika je statistički značajna na nivou značajnosti $p < 0,05$. Postoji jaka povezanost između parametara telesne uhranjenosti i ehokardiografskih parametara leve komore, mase leve komore i indeksa mase leve komore. Indeks telesne mase i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koreliraju sa svim ispitivanim parametrima. Serumske vrednosti holesterola i triglicerida ne pokazuju statistički značajnu povezanost sa ispitivanim parametrima. Muškarci su imali veće vrednosti dijastolne dimenzije leve komore (LVIDD), veće dimenzije leve pretkomore (La) i veću masu leve komore (LVM), ali je kod žena zbog manje površine tela zabeležena veća prosečna vrednost indeksa leve pretkomore (Lai). Primenom metode binarne logističke regresije utvrđeno je da na pojavu hipertrofije leve komore značajno utiču procenat masti u telu (odnos šansi = 1,141) i rizičan obim struka (odnos šansi = 2,251), dok se ženski pol može smatrati protektivnim faktorom (odnos šansi = 0,604).

Zaključak: Kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom značajan prediktivni faktor za pojavu hipertrofije leve komore je gojaznost.

Ključne reči gojaznost, arterijska hipertenzija, hipertrofija leve komore

Uvod

Već dugi niz godina kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u mnogim zemljama. U našoj zemlji morbiditet od kardiovaskularnih bolesti predstavlja vodeći uzrok smrtnosti.¹ Brojni su faktori rizika koji utiču na nastanak kardiovaskularnih bolesti. Gojaznost i hipertenzija predstavljaju dva najvažnija faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Pored stalnog porasta broja obolelih od kardiovaskularnih bolesti poslednjih trideset godina beleži se i dramatičan porast gojaznih osoba. Procenjuje se da je u našoj populaciji više od polovine populacije prekomerno uhranjeno ili gojazno (54,5 %). Pojedini krajevi u Srbiji su pokazali još i veću učestalost gojaznosti. To se posebno odnosi na pojedine delove Vojvodine, gde čak 66.32 % muškaraca i 49.68 % žena ima problem sa viškom kilograma.² Kod osoba oba pola arterijska hipertenzija je najčešći prateći komorbiditet gojaznosti i javlja se sa prevalencom od 34 do 65 % zavisno od stepena gojaznosti.

Različiti tipovi gojaznosti ne utiču isto na nastanak promena na srcu. Metaboličke komplikacije su po pra-

vilu vezane za abdominalni (androidni) tip gojaznosti. Osobe sa androidnim tipom gojaznosti imaju i do dva puta veći rizik za nastanak promena na kardiovaskularnom sistemu nego ginoidni tip.

Hipertrofija leve komore predstavlja remodelovanje leve komore koje ima za cilj da normalizuje zidni stres koji se prema Laplasovoj jednačini ($\text{stres} = P \times R / 2D$) može predstaviti kao količnik iz proizvoda intrakavitarnog pritiska (P) i prečnika leve komore (R) i dvostruke debljine zida leve komore (D).³

Hipertrofija leve komore i promena geometrije pokazuju snažnu povezanost sa kardiovaskularnim mortalitetom i morbiditetom. Mnoge velike studije, uključujući i Framingham studiju, ukazale su da je hipertrofija leve komore jedan od najsnažnijih faktora rizika i za nastanak moždanog udara.

Snažan riziko faktor koji utiče na razvoj hipertrofije leve komore je gojaznost. Gojaznost dovodi do hemodinamskih promena, tj. povećanja volumena krvi i minutnog volumena srca⁴ tj. opterećenja volumenom, što uzrokuje dilataciju leve komore i zadebljanje zida komore. Na promenu strukture srca kod gojaznih osoba mogu da utiču i pridružena arterijska hipertenzija i drugi metabolički

i hormonski uticaji. Opterećenje kardiovaskularnog sistema – povećanim udarnim i minutnim volumenom srca, praćenim dijasolnom disfunkcijom usled povećanja količine masnog tkiva i usled njegove specifične distribucije – predstavlja objašnjenje biološke veze između gojaznosti i razvoja kardiovaskularnih bolesti. Osim ovoga, pojavljuje se ili se pogoršava postojeća arterijska hipertenzija usled ubrzanja procesa ateroskleroze i prisutne hiperinsulinemije. Kod gojaznih osoba se češće sreću angina pectoris, infarkt miokarda, iznenadna smrt i tromboza cerebralnih arterija.⁵ Moguće je da supstance koje sintetiše uvećano masno tkivo mogu ispoljiti niz direktnih i indirektnih efekata na kardiovaskularni sistem.

Cilj ovog istraživanja je procena prediktorne vrednosti pojedinih antropometrijskih parametara na pojavu hipertrofije leve komore kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

Metodi rada

Istraživanje je obavljeno u periodu od februara do septembra 2012. godine u Multidisciplinarnom centru za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja arterijskog krvnog pritiska, Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. U istraživanju su učestvovali pacijenti sa potvrđenom dijagnozom arterijske hipertenzije, čije je trajanje bilo duže od 10 godina. Kriterijum za uključivanje pacijenata u studiju je pored toga bilo odsustvo dijabetesa melitusa ili manifestnih znakova srčane insuficijencije.

Prema preporukama Zajedničkog komiteta za detekciju, evaluaciju i lečenje visokog krvnog pritiska, merenje je obavljeno u jutarnjim časovima, posle kratkog odmora, sfingomanometrom u sedećem položaju pacijenta sa rukom na kojoj se meri podržanoj u visini srca.⁶ Zabeležena je prosečna vrednost pritiska (mmHg) dobijena iz tri uzastopna merenja.

Antropometrijski parametri ispitanika – telesna težina, telesna visina, debljina kožnih nabora na standardnim tačkama, obim struka i obim kukova izmereni su u jutarnjim časovima. Indeks telesne mase (Body Mass Index, BMI, kg/m²) definisan je kao količnik telesne težine (kg) i kvadrata telesne visine (m): BMI = TT/TV². Merenje debljine kožnih nabora vršeno je kaliperom marke

john-bull, koji pri svakom merenju stvara stalan pritisak od 10 g na 1 mm. Procenat telesne masti je određen na osnovu zbira dobijenih vrednosti debljine kožnih nabora prema tablicama Durnina i Vomerslija.⁷ Obim struka i kukova mereni su plastičnom centimetarskom trakom. Korišćenjem ova dva obima izračunat je odnos struk–kuk (Waist-Hip Ratio, WHR). Rizične vrednosti obima struka su vrednosti veće od 102 cm za muškarce i veće od 88 cm za žene, a rizične vrednosti obima struk–kuk koje upućuju na gojaznost su vrednosti veće od 0,95 za muškarce, odnosno veće od 0,80 za žene.⁸

Lipidni profil ispitivanih pacijenata obuhvatao je određivanje ukupnog holesterola i triglicerida. Serumске koncentracije lipidnih parametara određivane su standardnim biohemijskim metodama.

Za elektrokardiografsku procenu hipertrofije leve komore korišćen je standardni elektrokardiogram sa 12 odvođa. Od navedenih indeksa odabrani su: Sokolov-Li-on indeks: SV₁ + SV₅ ili V₆ ≥ 35 mV i Sokolov-Lion indeks: R u aVL > 11 mV.

Za ehokardiografsku procenu hipertrofije leve komore upotrebljena su dvodimenzionalna merenja u M-modu, sa sondom iz levog parasternalnog položaja dok je pacijent u levom dekubitusu. Određivani su sledeći parametri: dijasolna dimenzija leve komore (LVIDD (cm)), debljina interventrikularnog septuma u dijasoli (IVS (cm)), debljina zadnjeg zida leve komore u dijasoli (LVPW (cm)) i dimenzija leve pretkomore (La (cm)). Za izračunavanje mase leve komore (LVM (g)) korišćena je formula po Pen konvenciji.⁹ Indeks mase leve komore (ILVM (g/m²)) i indeks veličine leve pretkomore (Lai (cm/m²)) preračunati su u odnosu na površinu tela (Body Surface Area, BSA). Površina tela (Body Surface Area, BSA, m²) dobijena je iz telesne visine (cm) i telesne težine (kg) prema formuli: BSA = 0.0001 * 71.84 * TT^{0.425} * TV^{0.725}. Hipertrofija leve komore definisana je kada su vrednosti mase leve komore >350 g.

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike. Razlike među grupama ispitanika procenjene su Studentovim t-testom i χ² testom homogenosti. Radi izdvajanja pojedinih faktora rizika za pojavu hipertrofije leve komore napravljeni su modeli binarne logističke regresije. Statistički značajne varijable iz pojedinačnih modela su formirale modele

Tabela 1. Deskriptivni pokazatelji vrednosti krvnog pritiska, antropometrijskih parametara i serumskih lipida u odnosu na pol ispitanika

Parametri	Muškarci	Žene	Ukupno	Vrednost t-testa	p vrednost
Sistolni pritisak (mmHg)	162,72±15,89	162,55±9,92	162,63±12,99	0,076	>0,05
Dijastolni pritisak (mmHg)	103,87±5,28	101,09±5,91	103,61±5,78	2,884	<0,01
Telesna visina (cm)	174,47±7,45	164,27±6,64	170,18±9,02	9,568	<0,001
Telesna težina (kg)	92,04±11,11	78,47±15,15	85,81±14,99	5,902	<0,001
Površina tela (m ²)	2,07±0,14	1,85±0,17	1,96±0,20	8,522	<0,001
BMI (kg/m ²)	31,14±3,78	30,65±6,06	31,09±5,11	0,844	>0,05
Obim struka (cm)	108,22±8,29	95,90±14,60	101,15±13,78	6,316	<0,001
Obim kuka (cm)	107,87±6,80	109,62±13,36	108,28±10,85	-0,424	>0,05
Odnos struk–kuk	1,03±0,06	0,88±0,05	0,94±0,09	13,102	<0,001
Procenat masti (%)	32,39±3,63	37,91±5,80	35,14±5,58	-6,194	<0,001
Holesterol (mmol/l)	5,99±0,99	5,96±1,03	5,93±1,00	-0,361	>0,05
Trigliceridi (mmol/l)	2,04±0,69	1,77±0,46	1,89±0,59	2,634	<0,05

Tabela 2. Raspodela ispitanika oba pola u odnosu na kategoriju telesne uhranjenosti

Kategorije uhranjenosti	Muškarci		Žene		Ukupno		Vrednost χ^2 testa	p vrednost
	N	%	N	%	N	%		
Normalna uhranjenost	5	6,58 %	9	11,25 %	14	8,97 %	1.223	>0,05
Prekomerna težina	23	30,26 %	23	28,75 %	46	29,49 %		
Gojaznost I stepena	32	42,11 %	30	37,50 %	62	39,74 %		
Gojaznost II stepena	16	21,05 %	18	22,50 %	34	21,79 %		
Ukupno	76	100,00 %	80	100,00 %	156	100,00 %		

Tabela 3. Statistička analiza deskriptivnih pokazatelja vrednosti elektrokardiografskih i ehokardiografskih parametara levog srca

Parametri levog srca	Muškarci	Žene	Ukupno	Vrednost t-testa	p vrednost
R u aVL (mm)	9,44±2,39	9,35±2,36	9,39±2,37	0,208	>0,05
SV1+RV6 (mm)	27,11±4,78	26,44±3,63	26,75±4,20	0,906	>0,05
LVM (g)	392,89±74,52	342,37±76,87	368,43±75,49	3,372	<0,01
ILVM (g/m ²)	193,21±37,48	188,91±36,49	192,31±36,81	0,155	>0,05
LVIDD (cm)	6,30±0,48	5,86±0,51	6,11±0,52	3,989	<0,01
IVS (cm)	1,27±0,14	1,22±0,15	1,25±0,14	0,752	>0,05
LVPW (cm)	1,20±0,10	1,16±0,12	1,19±0,11	1,342	>0,05
La (cm)	4,11±0,45	3,79±0,23	3,94±0,38	5,031	<0,01
Lai (cm/m ²)	2,02±0,25	2,12±0,27	2,08±0,26	-2,249	<0,05

multivarijantne logističke regresije, na osnovu čega je bilo moguće utvrditi varijable koje značajno predviđaju pojavu hipertrofiju leve komore u ispitivanoj populaciji. Statistička značajnost je procenjena na dva nivoa: 0,05 (statistički značajna razlika) i 0,01 (visoko statistički značajna razlika).

Rezultati

U istraživanju je učestvovalo 156 ispitanika sa hipertenzijom, 76 muškaraca i 80 žena. Prosečna starost ispitanika u trenutku istraživanja iznosila je 59,13±11,26 godina. Nije uočena statistički značajna razlika distribucije po polu, a nije bilo razlike u odnosu na starost između ispitanika muškog i ženskog pola.

Prosečne vrednosti krvnog pritiska i osnovnih antropometrijskih i biohemijskih parametara prikazane su u tabeli 1. Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pri-

tiska nisu se značajno razlikovale po polu ispitanika, ali su vrednosti dijastolnog pritiska bile značajno više kod muškaraca. Muškarci su imali značajno više vrednosti telesne težine i telesne visine, površine tela, kao i obima struka i odnosa struk–kuk, dok su kod žena izmerene veće vrednosti procenta masti u telu. Nisu pokazane statistički značajne razlike u obimu kukova i vrednostima indeksa telesne mase po polu. Prosečne koncentracije serumskog holesterola nisu se razlikovale po polu ispitanika, ali su vrednosti triglicerida bile značajno više kod muškaraca nego kod žena sa arterijskom hipertenzijom.

Tabela 2 prikazuje distribuciju kategorija telesne uhranjenosti po polu ispitanika. Vrednosti indeksa telesne mase oba pola ukazuju da su ispitanici najčešće pripadali kategorijama prekomerne telesne težine i I stepena gojaznosti. Analizom dobijenih rezultata nije uočena statistički značajna razlika.

Tabela 4. Jačina povezanosti vrednosti krvnog pritiska, antropometrijskih parametara i serumskih lipida sa parametrima leve komore

Parametri stanja uhranjenosti, vrednosti pritiska, serumskih lipida	Parametri leve komore				
	LVIDD (cm)	IVS (cm)	LVPW (cm)	LVM (g)	ILVM (g/m ²)
Sistolni pritisak (mmHg)	0,272**	0,234*	0,172*	0,324**	0,240**
Dijastolni pritisak (mmHg)	0,379**	0,216*	0,201*	0,402**	0,290*
Površina tela (m ²)	0,459**	0,291**	0,236*	0,465**	0,026*
Indeks telesne mase (kg/m ²)	4,248**	2,258*	2,278*	0,446*	0,221*
Procenat masti (%)	3,119*	1,881*	1,565	0,323**	0,296*
Obim struka (cm)	4,506**	2,387**	2,258*	0,469*	0,118
Obim kuka (cm)	3,763*	2,109	1,386	0,383**	0,149*
Odnos struk–kuk WHR	2,797**	1,433	1,923	0,288*	0,030
Holesterol (mmol/l)	-0,775	-1,894	-0,981	-0,164	-0,181
Trigliceridi (mmol/l)	1,511	-0,186	-0,206	0,089	0,055

* p<0,05, ** p<0,01

Prosečne vrednosti parametara hipertrofije levog srca kod pacijenata sa hipertenzijom prikazuje tabela 3. Muškarci su imali veće vrednosti dijasolne dimenzije leve komore (LVIDD), veće dimenzije leve pretkomore (La) i veću masu leve komore (LVM), ali je kod žena zbog manje površine tela zabeležena veća prosečna vrednost indeksa leve pretkomore (Lai).

Hipertrofija leve komore uz korišćene mase leve komore (LVM) kao parametra za procenu hipertrofije leve komore utvrđena je kod 53,2 % pacijenata sa hipertenzijom. Hipertrofija je češća kod muškaraca (61,8 %) nego kod žena (45,0 %). Ova razlika je statistički značajna na nivou značajnosti $p < 0,05$.

Postoji jaka povezanost između parametara telesne uhranjenosti i ehokardiografskih parametara leve komore, mase leve komore i indeksa mase leve komore. Indeks telesne mase i vrednosti sistolnog i dijasolnog krvnog pritiska koreliraju sa svim ispitivanim parametrima. Serumske vrednosti holesterola i triglicerida ne pokazuju statistički značajnu povezanost sa ispitivanim parametrima (Tabela 4).

Primenom metode binarne logističke regresije utvrđeno je da na pojavu hipertrofije leve komore značajno utiču procenat masti u telu (odnos šansi = 1,141) i rizičan obim struka (odnos šansi = 2,251), dok se ženski pol može smatrati protektivnim faktorom (odnos šansi = 0,604) (Tabela 5).

Tabela 5. Prediktorna moć ispitivanih parametara na pojavu hipertrofije leve komore

Nezavisne varijable prediktori hipertrofije leve komore	B	p vrednost	Odnos šansi	95 % interval poverenja za odnos oansi
Pol – ženski	-2,934	0,000	0,604	0,451-0,775
Procenat masti	0,375	0,002	1,141	1,031-1,378
Rizičan obim struka	1,140	0,034	2,251	1,052-4,883

Diskusija

Prema podacima iz literature, prevalencija hipertrofije miokarda leve komore kod hipertenzivnih bolesnika varira od 23 % do 48 %, pa čak i do 71 % kod osoba sa jako visokim vrednostima krvnog pritiska.¹⁰ U ovom istraživanju pokazano je da je hipertrofija leve komore prisutna kod oko 53 % pacijenata sa arterijskom hipertenzijom. Razlike u učestalosti u odnosu na druge studije mogu biti dužina trajanja bolesti ili uticaj pridruženih faktora za nastanak hipertrofije leve komore, kao što je gojaznost.

Da je gojaznost nezavisan prediktor hipertrofije leve komore (dijagnostikovane ehokardiografijom) pokazano je u Framingamskoj studiji. Studija ukazuje da se rizik za nastanak hipertrofije leve komore povećava za 51 % kod žena i za 47 % kod muškaraca za svakih 2 kg/m² povećanja indeksa telesne mase.

Mnogo je važnije postojanje aditivnog uticaja gojaznosti i hipertenzije, jer osobe sa hipertenzijom i gojaznošću najvećeg stepena imaju čak 17 puta veći rizik za pojavu hipertrofije miokarda od normotenzivnih i normalno uhranjenih osoba.¹¹ Osobe sa BMI (body mass index) >25 kg/m² imaju 40 % veći rizik za nasta-

nak hipertenzije od osoba sa BMI < 25 kg/m². Takođe je pokazano da androidni tip gojaznosti ima glavnu ulogu u porastu incidence hipertenzije, a kod osoba sa metaboličkim sindromom procena 10-godišnjeg rizika za pojavu hipertenzije je bila tri puta veća nego kod osoba bez metaboličkog sindroma (Pamela Study). Velika prospektivna studija u kojoj je tokom perioda od 23 godine praćena kohorta zdrave dece dokazala je da je gojaznost u detinjstvu i adolescenciji nezavistan faktor rizika za pojavu hipertrofije leve komore u odraslom dobu.¹²

Hipertrofije leve komore i promene geometrije komore značajno utiču na porast kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, a povezana je i sa opštim mortalitetom. Opisuju se tri promene u geometriji koje se izračunavaju iz mase leve komore i relativne debljine zida: 1. koncentrična hipertrofija, 2. ekscentrična hipertrofija i 3. koncentrično remodelovanje. Geometrijski model leve komore je veoma važan, jer predstavlja prediktor rizika za različite kardiovaskularne događaje. Postoji snažna povezanost između indeksa telesne mase tela i strukturalnih promena u levoj komori. Ne samo gojazne osobe, već i osobe sa povećanom telesnom težinom, imaju povećan rizik za nastanak hipertrofije leve komore. Kod gojaznih osoba dugotrajno povećanje preloada dovodi do ekscentrične hipertrofije leve komore, odnosno do povećanja debljine zidova i dilatacije šupljina. Povećanje telesne mase zahteva veći minutni volumen i proširen intravaskularni volumen radi zadovoljavanja većih metaboličkih zahteva, tako da se povećava volumen leve komore i pritisak punjenja i nastaje dilatacija komore. Povećanje intravaskularnog volumena i izmenjenih karakteristika punjenja leve komore dovodi do povećanja mase leve pretkomore. Kod gojaznih osoba sa porastom težine i trajanjem gojaznosti raste obim remodelovanja srca. Ako je istovremeno prisutna gojaznost i hipertenzija, značajno je veći porast obima remodelovanja srca.¹³

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na jaku korelaciju između vrednosti sistolnog i dijasolnog pritiska sa jedne strane i ehokardiografskih parametara leve komore sa druge strane, što je i očekivano. Čak je i kod dece i adolescenata sa esencijalnom hipertenzijom dokazana pojava hipertrofije leve komore¹⁴ i hipertrofija leve pretkomore.¹⁵ Slični rezultati su zabeleženi i kod žena u menopauzi: žene sa blagom hipertenzijom imale su veću debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore, veću brzinu protoka krvi iz leve pretkomore u komoru u poređenju sa ženama sa normalnim krvnim pritiskom.¹⁶ Međutim, značajan je podatak da je posle godinu dana od uvođenja hormonske terapije i kod hipertenzivnih i kod normotenzivnih postmenopauznih žena došlo do redukcije debljine zidova i dimenzija leve komore i do poboljšanja funkcije leve komore u smislu povećanja ejeckione frakcije. Ovo se, kod žena sa normalnim vrednostima arterijskog krvnog pritiska, može objasniti smanjenjem afterloada. Međutim, kod žena sa hipertenzijom ne sme se zaboraviti uticaj estrogena na povećanje kontraktilnosti miocita i dilataciju koronalnih arterija i sledstveno bolju prokrvljenost kardiomiocita.

U opštoj populaciji muškarci imaju veću masu srca nego žene.¹⁷ Kod dečaka i devojčica veličina srca se mi-

nimalno razlikuje u ranom detinjstvu, ali razlike postaju izraženije u toku puberteta, razlog je verovatno fiziološka hipertrofija srca kod dečaka kao odgovor na rast i povećanje telesne mase.¹⁸ Rezultati ove studije ukazuju da muškarci sa hipertenzijom takođe imaju veću masu leve komore, veće vrednosti dijasolne dimenzije unutrašnjosti leve komore i veće dimenzije leve pretkomore nego žene sa arterijskom hipertenzijom. Istovremeno je pronađeno da osobe ženskog pola imaju manji rizik za pojavu hipertrofije leve komore. Ovo se može objasniti činjenicom da žene imaju manji rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti, kao i posledica razlika u drugim faktorima rizika – manjem stepenu gojaznosti, nižim vrednostima krvnog pritiska i slično. Međutim, neki istraživači nalaze da zdravi muškarci i žene imaju sličnu masu srca u odnosu na metaboličke potrebe uprkos različitim apsolutnim vrednostima telesne visine i telesne težine.¹⁹

Naši rezultati ukazuju da se prosečne koncentracije serumskog holesterola nisu razlikovale po polu ispitanika, ali su vrednosti triglicerida bile značajno više kod muškaraca nego kod žena sa arterijskom hipertenzijom. Poslednjih godina posebna pažnja se posvećuje značaju povišenih triglicerida za nastanak hipertrofije leve komore i promene u geometriji. Pokazano je da je hipertrigliceridemija nezavisan faktor za nastanak uvećanja mase leve komore i pojavu promene geometrije.²⁰

U ovoj studiji nisu kontrolisani drugi faktori rizika za pojavu hipertrofije leve komore, kao što su pušenje, glikemija, alkohol ili fizička aktivnost, što predstavlja njeno ograničenje. Osim ovoga, nije uzet u obzir i mogući uticaj antihipertenzivne terapije (ACE, ARB), kao ni promene telesne težine i vrednosti krvnog pritiska ispitanika od trenutka postavljanja dijagnoze do trenutka istraživanja.

Zaključak

Na osnovu postavljenih ciljeva i izloženih rezultata može se zaključiti da je kod preko polovine pacijenata sa arterijskom hipertenzijom prisutna hipertrofija leve komore. Kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom značajan prediktivni faktor za pojavu hipertrofije leve komore je gojaznost. Androidni tip gojaznosti, izražen u vidu rizičnog obima struka ispitanika, značajan je riziko faktor za nastanak hipertrofije leve komore.

Literatura

1. Zavod za statistiku Srbije i Crne Gore, Statistički godišnjak Srbije i Srne Gore 2004. Beograd: Ministarstvo finansija Republike Srbije, 2004.
2. Prevalence of overweight and obesity in adult rural population of the northern part of Backa and Banat. Pavlica T, Božić-Krstić V, Rakić R, Sakac D. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(10):833-9.
3. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, Koren MJ, Mensah GA, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(6):1025-32.
4. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002; 90(7):697-701.
5. Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. Spiotta RT, Luma GB. *Am Fam Physician* 2008; 78(9):1052-8.
6. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. Bethesda (MD): NIH Publication No. 03-5233; 2003.
7. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessment from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16-72 years. *Br J Nutr* 1974; 32(1):77-97.
8. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for obesity in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2003; 139(11):930-2.
9. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN. Standardization of M mode echocardiographic left anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(6):1222-30.
10. Rodrigo C, Weerasinghe S, Jeevagan V, Rajapakse S, Constantine G. Addressing the relationship between cardiac hypertrophy and ischaemic stroke: an observational study. *Int Arch Med* 2012; 5(1):32.
11. Chandra S, Bhuthong B. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors in Thai elderly men and women. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(9):1082-94.
12. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2004; 110(22):3488-92.
13. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003; 89(10):1127-9.
14. Daniels SR, Loggie JMH, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97(19):1907-11.
15. Daniels SR, Witt SA, Glascock B, Khoury PR, Kimball TR. Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2002; 141(2):186-90.
16. Beljić T, Babić D, Marinković J, Prelević GM. The effect of hormone replacement therapy on diastolic left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 29(3):229-38.
17. Escudero EM, Pinilla OA, Salazar MR, Ennis IL. Sex-related difference in left ventricular mass in nonhypertensive young adults: role of arterial pressure. *Can J Cardiol* 2012; 28(4):464-70.
18. Noci B, Neocleous P, Gemeinhardt O, et al. Age- and gender-dependent changes of bovine myocardium architecture. *Anat Histol Embryol* 2012. doi: 10.1111/j.1439-0264.2012.01156.x.
19. Hense H-W, Gneiting B, Muscholl M, et al. The associations of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(2):451-7.
20. Wang SX, Xue H, Zou YB, et al. Prevalence and risk factors for left ventricular hypertrophy and left ventricular geometric abnormality in the patients with hypertension among Han Chinese. *Chin Med J* 2012; 125(1):21-6.

Abstract

The influence of obesity on left ventricular hypertrophy. Relation to gender

Vesna Stojanov

Multidisciplinary center for diagnosis and treatment of arterial hypertension. Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia. Medical school, University of Belgrade

Background. Obesity and arterial hypertension represent important risk factors for the development of left ventricular hypertrophy (LVH). The aim of this study was to assess predictive value of certain anthropometric parameters on the development of LVH in patients with arterial hypertension. **Methods.** Altogether 156 hypertensive persons (76 men and 80 women) aged 59.13 ± 11.26 years took part in the study. Left ventricular hypertrophy was assessed by electrocardiography and echocardiography criteria. Anthropometric parameters, blood pressure and biochemical parameters were measured in the morning.

Results. LVH was assessed in 53.2 % of hypertensive patients. It was more often diagnosed among men (61.8%) than in women (45.0 %), the difference being statistically significant ($p < 0.05$). Anthropometric parameters correlate strongly to all echocardiography parameters of left ventricle (LV), left ventricular mass and left ventricular mass index. Body mass index and systolic and diastolic blood pressure correlate significantly to all LV parameters. Total cholesterol and triglyceride levels are not significantly correlated to the investigated LV parameters. Men had higher left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), higher left atrial dimensions (La) and higher left ventricular mass (LVM). Women had higher left atrial index (Lai) due to smaller body surface area. Logistic regression analysis identified high body fat percent (Odds Ratio = 1.141) and high waist circumference (Odds Ratio = 2.251) as significant independent predictors of LVH. Female gender was the only protective predictor of LVH (Odds Ratio = 0.604). **Conclusion.** Obesity is a significant predictive factor for the development of left ventricular hypertrophy in persons with arterial hypertension.

Key words: obesity, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy

Adekvatna evaluacija trombocitopenija kao preduslov uspešnog lečenja kardioloških bolesnika

Nebojša Antonijević^{1,2}, Ivana Živković¹, Ljubica Jovanović¹, Rajko Milošević³, Jovan Peruničić^{1,2}, Nebojša Radovanović^{1,2}, Goran Koraćević⁴, Slobodan Obradović⁵, Vladimir Kanjuh^{2,6}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ³Institut za hematologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, ⁴Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ⁵Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, ⁶Odbor za kardiovaskularnu patologiju, Srpska akademija nauka i umetnosti

Sažetak

Poznavanje osnovnih patogenetskih mehanizama nastanka trombocitopenije je preduslov adekvatnog tretmana kompleksnih kardioloških bolesnika. Uvođenje perkutanih koronarnih intervencija uz primenu standardnih i novijih antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova značajno je unapredilo prognozu bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, no i dodatno povećalo rizik od nastanka novih tipova trombocitopenije, etiološki potpuno divergentnih, ali i sa zajedničkim imeniteljem da značajno utiču na nastanak novih komplikacija i povećanje mortaliteta. Trombocitopenije koje se javljaju kao posledica perkutanih koronarnih intervencija najčešće su uzrokovane primenom heparina, GP IIb/IIIa inhibitora i jednim kontrastnim sredstvima.

Pored dobro poznate činjenice da znatan broj trombocitopenija potencijalno vodi nastanku hemoragijskog sindroma, mora se imati u vidu da postoji grupa oboljenja koja se manifestuju nalazom trombocitopenije, a predstavljaju faktor rizika za nastanak predominantno tromboznog procesa, među kojima se naročiti klinički značaj pridaje pojavi antifosfolipidnog sindroma, heparinom indukovanoj trombocitopeniji tipa II i tromboznoj trombocitopenijskoj purpuri.

Usled mogućnosti brzog nastanka komplikacija, obaveza je lekara da adekvatnim laboratorijskim monitoringom na vreme registruje ovo oboljenje, a s obzirom na kliničku kompleksnost ovih bolesnika, definiše uzrok i primeni odgovarajuće mere sa akcentom na individualizaciji terapijskog postupka.

Ključne reči

trombocitopenija, inhibitori GP IIb/IIIa, tienopiridini, heparin, antifosfolipidni sindrom

Adekvatan tretman kardioloških bolesnika nije moguć bez poznavanja osnovnih patogenetskih mehanizama nastanka trombocitopenije. Mada se uvođenjem perkutanih koronarnih intervencija, uz primenu standardnih i novijih antitrombocitnih (antagonista fibrinogenih receptora – inhibitori GP IIb/IIIa, ADP antagonista – tienopiridini) i antikoagulantnih lekova prognoza bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom značajno poboljšala, suočeni smo i sa dodatnim rizikom od nastanka novih tipova trombocitopenije, etiološki potpuno divergentnih, ali i sa zajedničkim imeniteljem da značajno utiču na nastanak dodatnih komplikacija i povećanje mortaliteta kod inače kompleksnih bolesnika.¹ Nalaz trombocitopenije kod bolesnika hospitalizovanih u kardiološkim odeljenjima do skora je predstavljao alarm da treba samo ukinuti standardno primenjene antikoagulantne i antitrombocitne lekove zbog opasnosti nastanka hemoragijskih komplikacija.

Utvrđivanje da li trombocitopenija patogenetski pripada grupi oboljenja koja se predominantno manifestuju hemoragijskim sindromom ili trombotskim manifestacijama presudno će uticati na odluku da li antitrombinsku

terapiju treba ukinuti ili modifikovati uvođenjem odgovarajućih antikoagulantnih i/ili antitrombocitnih lekova.

Među najpoznatija oboljenja koja se ispoljavaju kao trombocitopenija praćena prevashodno trombotskim manifestacijama spadaju: antifosfolipidni sindrom, heparinom indukovana trombocitopenija tipa II (HIT II), hronična forma diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), trombozna trombocitopenijska purpura (TTP) i još neki oblici o kojima diskutujemo kasnije.^{2,3} TTP se manifestuje znacima tromboze u mikrocirkulaciji, ali se, zavisno od stepena trombocitopenije, mogu razviti i hemoragijske komplikacije.⁴

S obzirom na opasnost od brzog nastanka komplikacija, obaveza je lekara da adekvatnim laboratorijskim monitoringom blagovremeno registruje ovo oboljenje, definiše uzrok i primeni odgovarajuće mere.

Definicija i podela trombocitopenija

Trombocitopenija se tradicionalno definiše kao smanjenje broja trombocita u krvi ispod $150 \times 10^9/L$ (liberalna definicija). Klinički značajno krvarenje se retko javlja ukoliko je broj trombocita iznad $50 \times 10^9/L$, uz napomenu

da se pored broja uvek mora u obzir uzeti i funkcija trombocita.^{3,5} Restriktivna definicija trombocitopenije karakterisana brojem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$ definisana je u Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) i studijama koje ispituju trombocitopeniju nastalu primenom GPIIb/IIIa antagonista, kao i nekim drugim istraživanjima trombocitopenija u antifosfolipidnom sindromu.^{6,7,8}

Blaga trombocitopenija se definiše brojem trombocita $100-150 \times 10^9/L$, umerena $50-100 \times 10^9/L$, teška $20-50 \times 10^9/L$, a izražena brojem manjim od $20 \times 10^9/L$.^{6,7}

U utvrđivanju uzroka trombocitopenije, naročito kod dijagnostikovanja HIT tip II, koji se dijagnostikuje na osnovu relativnog pada broja trombocita za 30–50 % u odnosu na početni broj, prednost nad definicijom trombocitopenije kao apsolutnog broja trombocita ima dinamička definicija trombocitopenije.⁹ Takav pristup omogućuje brzo reagovanje na samom početku patogenetskog procesa koje rezultira prevencijom nastanka težih komplikacija spašavajući život bolesnika.

Registrovanje čak i blagog stepena trombocitopenije prati dvostruko povećanje mortaliteta.⁶ Stečena trombocitopenija detektuje se u približno 1 od 14 bolesnika lečenih antitrombinskim i antitrombocitnim lekovima i jako koreliše sa nastanakom ishemijskih i hemoragijskih komplikacija.⁶ Upotrebljavajući restriktivniju definiciju trombocitopenije ($<100 \times 10^9/L$), u GRACE registru trombocitopenije su utvrđene u 1,4–1,6 %, dok se u CRUSADE registru, koji liberalnije definiše trombocitopeniju ($<150 \times 10^9/L$), nove trombocitopenije javljaju u 13 % slučajeva.⁷ Bez obzira na patogenetsku heterogenost trombocitopenije, poznata je činjenica da se u bolesnika sa trombocitopenijama i akutnim koronarnim sindromom beleži povećana incidenca infarkta miokarda i ponovnih revaskularizacija.⁶ Ističemo da je krvarenje jači prediktor mortaliteta od periproceduralnog infarkta miokarda posle perkutane koronarne intervencije.⁶

Značaj trombocitopenije procenjujemo prema: 1) vremenu nastanka, tj. da li je trombocitopenija postojala pre ili za vreme nastanka kardiološkog događaja; 2) da li je

Tabela 1. Podela stečenih trombocitopenija^{3,7,10,11,12,13}

LAŽNA TROMBOCITOPENIJA (Pseudotrombocitopenija)		
DILUCIONA TROMBOCITOPENIJA		
Administracija velikih količina produkata krvi bez trombocita i i.v. tečnosti		
DISTRIBUCIONA TROMBOCITOPENIJA		
Sekvestracija u slezini – hipersplenizam (ciroza sa kongestivnom splenomegalijom, Gaucherova bolest, mijelofibroza sa mijeloidnom metaplazijom itd.)		
POJAČANA DESTRUKCIJA TROMBOCITA		
NEIMUNOLOŠKI UZROCI	IMUNOLOŠKI POSREDOVANA / ostali uzroci	IMUNOLOŠKI POSREDOVANA / lekovi
– DIK – TTP, HUS – HELLP, eklampsija – Sepsa i neke sistemske infekcije (hepatitis, infekcija EBV ili CMV, Parvo virus) – Infekcije rikecijama i parazitima (malaria) – Gubitak trombocita na arteficialnim površinama (CABG, intravaskularni kateteri, IABP, vaskularne proteze) – Urođene i stečene valvularne mane, kardiomiopatije, embolija pluća	– ITP – Bolesti vezivnog tkiva (SLE, vaskulitisi) – Postranzfuziona purpura (PTP) – Antifosfolipidni sindrom – Limfoproliferativne bolesti – Hemofagocitni sindrom – Neonatalna aloimuna trombocitopenija – Gestaciona trombocitopenija – Neke infekcije – HIV, rubela, virusni hepatitis, CMV, Lajmska bolest, H. pylori – Autoimuni poremećaji (tiroiditis, kolitis, sarkoidoza)	TTP, HELLP, HIT tip II Kardiološki lekovi – heparin, digoksin, kinidin, lidokain, amiodaron, kaptopril, alpha-metildopa, furosemid, tiazidni diuretici, tiklopidin, spironolakton i dr. lekovi koji sadrže antimon, retinoidi, jodni kontrast, morfin, antimikrobni i antiinflamatorni lekovi, benzodiazepini, kokain, heroin, antidepresivi, aniepileptici, antihistaminici, H2-antagonisti, derivati sulfonilureje i dr.
SMANJENA PRODUKCIJA TROMBOCITA		
Supresija kostne srži – nutritivni deficiti (vitamin B12, folna kiselina, Fe), mijelosupresivni lekovi (hemoterapija, hidroksiurea, INF alfa-2b, tiazidi, preparati estrogena), toksini (kokain, heroin, alkohol), virusne infekcije (Rubella, CMV, EBV, HIV, Parvo B19), infiltracija kostne srži (leukemija, limfomi, metastaze), aplazija kostne srži, insuficijencija bubrega, abnormalnosti kostne srži (mijelodisplazije) i ćelija koje čine stromu kostne srži (osteopetroza, mijelofibroza), PNH		
DRUGI UZROCI		
ARDS, masna embolija, pankreatitis, opekotine, hipotermija, hipotiroidizam		

DIK – diseminovana intravaskularna koagulopatija, TTP – trombotična trombocitopenijska purpura, HUS – hemolitičko uremijski sindrom, EBV – Epstein-Barr virus, CMV – cytomegalovirus, CABG – koronarni arterijski bajpas graft, IABP – intraaortna balon pumpa, HIT – heparinom indukovana trombocitopenija, HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets-varijanta teškog oblika preeklampsije, koji se nekada može komplikovati plućnim edemom, šokom, ARDS-om, cerebrovaskularnim akcidentom, akutnom bubrežnom insuficijencijom, DIK-om, abrupcijom placente, ITP – idiopatska trombocitopenijska purpura, SLE – sistemski lupus eritematosus, HIV – human immunodeficiency virus, PNH – paroksizmalna noćna hemoglobinurija.

NAPOMENA: Autori napominju da je kategorizacija trombocitopenija kompleksan problem, da su pojedini entiteti trombocitopenije multifaktorijske geneze, ali su zbog obima i preglednosti tabele svrstani samo u jednu kategoriju, dok su, nasuprot tome, neki entiteti zbog heterogenosti u patogenezi svrstani u više kategorija.

usledila kao posledica lekova korišćenih u terapiji; 3) da li je posledica pridruženih oboljenja ili komplikacija koje su se javile u toku lečenja; 4) da li pretežno vode nastanku hemoragijskih komplikacija ili uzrokuju trombozne komplikacije. Veliki broj kardioloških oboljenja predstavljaju dinamička stanja u čijem lečenju je važno brzo primeniti adekvatnu terapiju, pa je samim tim bitno sprovesti primerenu dijagnostiku, pri čemu se vreme ne sme gubiti na vremenski zametne metode, već je potrebno iskoristiti mogućnost primene brzih testova. Očigledno, reč je o kontroverznom pitanju, gde eksperti moraju unapred imati pripremljene dijagnostičke algoritme koji bi potom upućivali na primenu adekvatne terapije u skladu sa postojećim preporukama. Kašnjenje u dijagnostici, ili neshvatanje etiologije nastanka trombocitopenije može voditi kobnom ishodu u lečenju bolesnika.

Uobičajeni algoritam ispitivanja trombocitopenije treba ispoštovati, uz neophodnost sagledavanja dinamike i opasnosti samog osnovnog oboljenja, kao i specifičnim zahtevima svakog pojedinog bolesnika. Anamnezom i ispitivanjem ranije dokumentacije treba precizirati određene podatke, na primer: da li u kliničkoj slici dominiraju hemoragijske ili trombotske komplikacije, da li su se iste komplikacije i ranije javljale, kada i koliko dugo je bolesnik prethodno primao heparinske ili druge antikoagulanse, odnosno antitrombocitne lekove, koji antikoagulansi su primenjivani i na koji način, koje lekove je do sada koristio i reakcije na njih.

Incidenca nastanka trombocitopenija nakon primene drugih lekova, isključujući antagoniste GPIIb/IIIa receptora i heparin, niska je, uglavnom manja od 1/10000.³ Uz neospornu činjenicu da noviji lekovi tipa GP IIb/IIIa antagonista i heparin takoreći 10–100 puta češće izazivaju trombocitopeniju, ne sme se prevideti opasnost da mnogi drugi medikamenti mogu izazvati **lekovima indukovanu trombocitopeniju (LIT)**. Obično se LIT pojavljuje posle upotrebe leka i povlači nekoliko dana posle obustavljanja leka, mada usporena eliminacija leka ili dejstvo lek-nezavisnih trombocitnih antitela mogu produžiti ovaj period. Veći broj **lekova iz kardiološke palete** može biti uzrok trombocitopenije, među kojima prednjači kinidin (simptomi sa hemoragijama obično počinju prvih 24 h nakon primene kinina ili kinidina konzumiranog kao lek, koktel, aperitiv ili osvežavajuće piće). Među druge uzročnike ubrajaju se: tiazidni diuretici, digitoksin, metildopa, tiklopidin, klopogrel, vrlo retko acetilsalicilna kiselina, statini, neki od lekova iz grupe ACE inhibitora, amiodaron, prokainamid, lidokain, minoksidil, furosemid, spironolakton, nitroprusid, anegdotalno i nitroglicerol. Duže poznati izazivači trombocitopenija iz grupa lekova nekardiološke palete su i neki **antibiotici**, naročito sulfonamidske grupe (sulfametoksazol i trimetoprim kao komponente baktrima), penicilini, vankomicin, gentamicin, cefalosporini, rifampicin, kao i **drugi lekovi** poput hlorpropamida, glibenklamida, karbamazepina, citostatika, acetaminofena ili paracetamola, ranitidina itd.^{2,3,5,14,15} U lečenju nekih formi LIT-a u određenim slučajevima kao korisne su se pokazale velike doze intravenskog imunoglobulina (1g/kg) u infuzijama 6–8 h tokom dva uzastopna dana, za razliku od kortikosteroida za koje se ispostavilo da su relativno neefikasni. U slučaju krvarenja primenjuju se i transfuzije

trombocita. Profilaktička transfuzija trombocita se preporučuje ukoliko je broj trombocita $<10 \times 10^9/L$ ili postoje komorbiditeti koji uvećavaju rizik od ozbiljnog krvarenja.³

U **anamnezi** bolesnika neophodno je ispitati da li je primao transfuzije kako bi se eliminisala mogućnost postojanja **posttransfuzione** purpure. Značajno je utvrditi eventualno prisustvo pratećih opštih i posebnih simptoma i znakova mogućih osnovnih ili koegzistirajućih oboljenja. Potrebno je proveriti da li su bolesniku implantirani **veštački zalisci**, da li je eventualno izložen **toksičnim** noksama, da li prekomerno konzumira alkoholna pića, postoji li deficit u ishrani, a kod žena dodatno obratiti pažnju da li je bilo spontanog abortusa. Treba uočiti da li su postojale ili postoje promene u krvnoj slici, u eritrocitnoj lozi (notirati postojanje i vrstu anemije, posebno obratiti pažnju na eventualnost neimunološke Coombs negativne hemolizne anemije), odnosno u granulocitnoj i trombocitnoj lozi.

Fizikalnim pregledom bolesnika potrebno je utvrditi postojanje limfadenopatije, **splenomegalije** i hepatomegalije (uz dodatnu ultrazvučnu ili dijagnostiku kompjuterizovanom tomografijom), zapaziti eventualno prisustvo promena po koži, infekcije ili tumora radi isključenja **sekundarnih trombocitopenija** (posebno onih nastalih usled hematoloških ili metastatskih tumora, sepse, vaskulitisa ili sistemskih oboljenja).

Mikroskopskim pregledom razmaza periferne krvi naročito je važno utvrditi eventualno postojanje šizocita (radi **isključenja DIK-a, trombotičke mikroangiopatije** – TTP i HUS), oblik eritrocita, kao i promene u beloj krvnoj lozi. Osim broja trombocita, treba odrediti i njihovu veličinu, postojanje mikro i makrotrombocita (hereditarne trombocitopenije). Prioritetan je brz nalaz vrednosti **rutinskih testova hemostaze**, kao što su aPTT (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme), PT (protrombinsko vreme), vrednost INR ako je bolesnik na antikoagulantnoj peroralnoj terapiji, svakako vrednost fibrinogena i D-dimera. Ukoliko postoji potreba može se izvršiti **ispitivanje kostne srži** aspiracionom punkcijom ili trepanobiopsijom kako bi se isključila primarna hematološka oboljenja, idiopatska trombocitopenija itd). Važne su **imunološke analize** i testiranja (posebno ispitivanje antinuklearnih antitela, antikardiolipinskih antitela, lupus antikoagulanasa, anti β_2 glikoprotein-I antitela, glikoprotein-specifična trombocitna antitela, ispitivanje lek zavisnog vezivanja IgG za trombocite, i dodatne pretrage po potrebi), **virusološke analize** (u novije vreme posebno analiza na HIV), specifični testovi (funkcionalni i antigenski testovi za detekciju heparinom indukovane trombocitopenije), itd.^{2,3,5}

Pseudotrombocitopenija

Prvi korak pri registrovanju trombocitopenije u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bi trebalo da bude razlikovanje trombocitopenije od *in vitro* fenomena pseudotrombocitopenije. Nalaz pseudotrombocitopenije često može voditi necelishodnom ukidanju potrebnih medikamenata ili odlaganju invazivnih i operativnih zahvata. Ovaj fenomen se sreće u 1:1000–1:10000 uzoraka krvi ispitivanih sa EDTA kao antikogulansom¹¹ ili 0,09–0,21

% po drugim istraživačima.¹⁶ Niska spoljna temperatura i produženo vreme od momenta uzimanja krvi do analize povećavaju frekvenciju javljanja pseudotrombocitopenije. Pseudotrombocitopenije tipično se javljaju pri upotrebi EDTA kao antikoagulansa, ali se izuzetno retko beleže i anegdotalne pseudotrombocitopenije pri upotrebi citrata kao antikoagulansa koji je slabiji helator kalcijuma, katkad čak i pri upotrebi d-fenilalanin-prolin-arginin-hlorometil ketona i heparina. Pseudotrombocitopenija se rutinski utvrđuje nalazom normalnog broja trombocita sa uzorkom krvi u epruveti sa citratom ili heparinom. U nekim slučajevima se savetuje analiza sa amonijum oksalatom uz ručno brojanje trombocita i analiza obojenog razmaza krvi na pločici.^{2,5,11,16} Na razmazu krvi se uočavaju gomilice trombocita.¹⁷

Pseudotrombocitopenija najčešće nastaje usled aglutinacije trombocita aktiviranim IgG i IgM aglutininima, naročito u osoba koje imaju hipergamaglobulinemiju u sistemskim oboljenjima.⁵ U jednoj seriji od 88 osoba sa EDTA zavisnom pseudotrombocitopenijom u 56 ispitivanih nađena su antikardiolipinska antitela,¹⁶ dok druge serije u pseudotrombocitopeniji detektuju pozitivna heparin TF4 (heparin-trombocitni faktor 4) antitela u 25 % slučajeva.¹⁸ Autoantitela, IgG, IgM, ređe IgA klase prepoznaju skrivene trombocitne epitope koji se eksprimiraju *in vitro* i reaguju sa prethodno skrivenim antigenima, najčešće glikoproteinom IIb ili fosfolipidima. Bitno je razlikovati nalaz agregata trombocita pri normalnoj temperaturi tela od promena nastalih usled hladnih aglutinina, mada ti fenomeni mogu i koegzistirati. Ređi uzrok trombocitopenije je fenomen adhezije trombocita za leukocite ili monocite (trombocitni satelitizam). Nekada je i nalaz džinovskih trombocita uzrok da automatski brojači krvnih ćelija trombocite ne prikažu kao takve. Grupice trombocita mogu se pri brojanju automatskim brojačima krvnih ćelija pojaviti u leukocitnom histogramu i prikazati se kao mali limfociti, uzrokujući da se registruje lažna leukocitoza.^{2,11,16} Registrovanje trombocitopenije automatskim brojačima krvnih ćelija zahteva ponovno brojanje sa promenjenim antikoagulansom i pravljenje krvnog razmaza na kojem se uočavaju trombociti u grupicama. Čest uzrok pseudotrombocitopenije su greške u preanalitičkoj fazi, pri vađenju krvi: produžena staza krvi kojom se aktivira tkivni tromboplastin koji dovodi do aglutinacije trombocita,^{5,16} prepunjenost epruvete ili postojanje koagulacije u epruveti.¹⁷ Klinički je bitan podatak da čak jedna trećina trombocitopenija uzrokovanih abcximabom spada u grupu pseudotrombocitopenija.⁷

Stečena trombofilna stanja sa trombocitopenijama

Trombocitopenija se često registruje u navedenim **stečenim trombofilnim stanjima**: 1) primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom, 2) maligniteti, 3) pridruženim bolestima kao što su diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), akutna ili hronična, 4) trombotičke mikroangiopatije, tj. trombozna trombocitopenijska purpura (TTP) i hemolizno uremijski sindrom (HUS), 5) nebakterijski trombotički endokarditis, 6) prethodnim tretmanom uzrokovane trombocitopenije kao što su one nastale dejstvom he-

mioterapeutika tipa L-asparaginaze, mitomicina, 7) primenom estrogena kao kontraceptiva ili postmenopauzalno, 8) heparinom indukovana trombocitopenija tipa II (HIT II) i 9) paroksizmalna noćna hemoglobinurija.¹⁹

Antifosfolipidni sindrom

Među trombocitopenijama koje se prevashodno manifestuju pojavom tromboza posebno se izdvaja primarni i sekundarni **antifosfolipidni sindrom** (AFS) kao najčešća stečena trombofilija. Antifosfolipidni sindrom se definiše pojavom jedne ili više arterijskih i venskih tromboza, spontanih abortusa, odnosno drugih opisanih komplikacija trudnoće kao glavnih kriterijuma, kao i nalazom trombocitopenije u određenom procentu slučajeva koja može biti i intermitentna. Vrednost povišenih srednjih ili visokih titrova antikardiolipinskih i/ili anti-β₂-glikoproteina I IgG i/ili IgM antitela i/ili pozitivan lupus antikoagulans potvrđen u dva uzorka u periodu od najmanje 12 sedmica predstavlja pozitivan laboratorijski kriterijum za potvrdu AFS.⁸ Trombocitopenija se javlja u 30–50 % bolesnika sa pozitivnim lupus antikoagulansom ili antikardiolipinskim antitelima i to kao tipično blaga i intermitentna.³ U antifosfolipidnom sindromu trombocitopenija je uglavnom blaga i broj trombocita retko pada ispod 50x10⁹/L. Antifosfolipidna antitela se nalaze kod 40–80 % bolesnika sa trombocitopenijom u sistemskom eritemskom lupusu i kod 30 % bolesnika sa autoimunom idiopatskom trombocitopenijom. Trombocitopenija se u sistemskom eritemskom lupusu može javiti i kod 10 % bolesnika koji nemaju antifosfolipidna antitela u serumu. Trombocitopenija u antifosfolipidnom sindromu uglavnom je povezana sa razvojem tromboza (tromboze dubokih vena ekstremiteta, mezenterijalnih, renalnih i drugih abdominalnih vena, cerebralnih vena), ali može koegzistirati sa valvularnim promenama, neateromatoznom arterijskom trombozom, naročito trombotskim šlogom u bolesnika mlađih od 50 godina, akutnom multiorganskom disfunkcijom udruženom sa DIK-om i/ili raširenim trombozama mikrovaskulature (katastrofični antifosfolipidni sindrom definisan pojavom tromboza u više od 3 organa ili tkiva, histopatološkom potvrdom okluzije malih krvnih sudova koji se javljaju u vremenskom periodu manjem od 7 dana), dok se retko može javiti i hemoragijski sindrom.^{3,20,21} Principe terapije trombocitopenija udruženih sa antifosfolipidnim sindromom determiniše klinička slika i vrsta AFS, što podrazumeva primenu određenog režima antikoagulantne terapije, nekada u kombinaciji sa odmerenom antitrombocitnom terapijom u određenim indikacijama i lečenje osnovnog oboljenja u sekundarnim oblicima. U praksi se često primenjuju kortikosteroidi, imunosupresivni agensi, androgeni, a u posebnim okolnostima, na primer, predstojeće hitne operacije i pulsne doze intravenskih imunoglobulina, plazmafereza itd.^{21,22,23}

Heparinom indukovana trombocitopenija tipa II

Među trombocitopenijama koje se manifestuju prevashodno tromboznim manifestacijama, a čije prepoznavanje i primena odgovarajućih terapijskih mera može

imati ključnu ulogu u daljoj prognozi bolesnika je heparinom indukovana trombocitopenija tipa II (HIT II). Heparin je standardni antikoagulantni lek koji se primenjuje u terapiji akutnog koronarnog sindroma. HIT II se javlja u približno 1–5 % postoperativnih bolesnika i 0,5–1 % bolesnika koji su primali heparin svinjskog porekla 7–14 dana, a procenat je još veći pri primeni goveđeg nefrakcionisanog heparina. Niskomolekularni heparini znatno ređe izazivaju HIT II, u oko 0,2–0,6 %, ali je pri ponovljenoj upotrebi incidenca veća. Imajući u vidu potrebu kliničara da brzo diferenciraju pojavu HIT II i drugim lekovima (kinidin, trimetoprim-sulfametoksazol, itd.) izazvane trombocitopenije (LIT), ističemo da je učestalost trombocitopenija neuporedivo veća u bolesnika sa heparinskom terapijom (incidenca HIT II oko 1/100) u odnosu na bolesnika sa LIT (oko 1/10000–1/100000).^{3,9,24,25} Ističemo da su tromboze glavne manifestacije HIT II, dok je hemoragija pak glavna manifestacija LIT; takođe, važnost pozitivnih funkcionalnih i antigenskih esejaja na prisustvo heparinskih antitela u HIT II, kao i pojavu lek zavisnih trombocitnih antitela u LIT-u.²⁴ Prema najpoznatijem 4T algoritmu, HIT II se dijagnostikuje na osnovu kliničkih kriterijuma (uz pojavu tipičnih tromboznih manifestacija, retromboze, kožnih promena ili *akutne sistemske reakcije*), tipičnog pada trombocita, obično od 20 do 100x10⁹/L, 5–10 (14) dana od početka heparinske terapije (izuzeci su HIT II brzog početka kod ranije senzibilizacije heparinom i HIT II zakasnelog početka) uz isključenje drugih uzroka trombocitopenije.^{3,24,25} Pored najčešće **klasične forme** HIT-a koja se karakteriše tipičnim padom broja trombocita uobičajeno između 5 i 14 dana, jednako je važno prepoznati **ranu formu** HIT-a koja se može javiti i posle prve bolus injekcije heparina u bolesnika koji su heparin dobijali u prethodnih 100 dana, kao i **zakasnelu formu** HIT-a koja može nastati i do 40 dana po prekidu heparinske terapije.²⁶ U 10 % bolesnika sa HIT-om tip II, apsolutni broj trombocita je normalan (>150x10⁹), pa se dijagnoza uspostavlja dinamičkom definicijom, tj. padom broja trombocita >50 % od preheparinskog broja.^{3,27} To je naročito bitno kod bolesnika koji imaju postoperativnu trombocitozu i kod kojih broj trombocita retko pada >150x10⁹/L.

HIT se potvrđuje funkcionalnim esejima kao što su heparin agregacioni test, imunološkom analizom najčešće heparin-trombocitni faktor-4 antitela ELISA ili brzim čestičnim gel imunoesejom, odnosno ¹⁴C serotoniniskim radioizotopskim testom.^{3,24,25} Imunološki esejaji nekada registruju i nepatogena antitela, tako da je HIT potrebno potvrditi funkcionalnim esejima.²⁸ Lažno pozitivna nepatogena anti TF4 antitela mogu se detektovati u bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom i sistemskim lupusom eritematodesom.^{29,30} **Potrebno je imati u vidu da vreme izgubljeno na čekanju laboratorijske potvrde HIT-a izlaže bolesnika riziku da se razviju potencijalno opasne tromboze, kao i da se dijagnoza HIT-a uspostavlja prevashodno klinički.**²⁸ Tromboze se javljaju u oko 50 % bolesnika sa HIT II (bolesnika sa takozvanom izolovanom trombocitopenijom kao entitetom HIT-a).⁹ Kliničari bi trebalo da imaju na umu da inflamatorni milje, trauma, lezija endotela i staza krvi pospešuje nastanak HIT sa trombozom.^{29,30} Veći procenat HIT u bolesnika posle velikih ortopedskih intervencija, velikih trauma nego ma-

njih trauma, duža upotreba turniqueta pri operacijama kolena, kao i značajan procenat tromboza vena gornjih ekstremita na strani na kojoj je plasiran centralni venski kateter jasno ukazuju na navedenu tvrdnju.^{9,29,30} S obzirom da se HIT II može ispoljiti i relativnom trombocitopenijom, tj. smanjenjem broja trombocita za više od 50 % u odnosu na početni broj, svako pogoršanje stanja i pojava komplikacija kod bolesnika sa heparinskom terapijom zahteva da se razmotri primena dodatnih dijagnostičkih procedura. Nakon što se javi sumnja da je došlo do nastanka HIT II, odmah se prekida svaka dalja primena heparina, bilo nefrakcionisanog ili niskomolekularnog, čak i upotreba heparinom obloženih katetera, a po uspostavljanju dijagnoze primenjuju se alternativni neheparinski antikoagulansi (danaparoid natrijum, lepirudin, argatroban). U poslednje vreme u nekim zemljama se u terapiji primenjuje fondaparinux, mada on nema zvaničnu indikaciju za lečenje HIT-a,^{9,29,30} mada postoje kontroverzni anegdotalni slučajevi o nastanku ili potenciranju HIT-a u bolesnika koji su primali fondaparinux.^{9,29,30} Nagoveštena je moguća primena desirudina, dabigatrana, rivaroxabana i apixabana u terapiji HIT.^{9,29,30,31} U određenim situacijama mogu se primeniti intravenski imunoglobulini, antitrombocitni lekovi, plazmafereza, tromboembolektomija i trombolitička terapija. Zbog postojanja opasnosti da se ovo oboljenje razvije potrebno je primeniti adekvatne preventivne mere, imajući u vidu da su kardiovaskularni bolesnici zajedno sa ortopedskim svrstani u grupu visokog rizika za nastanak HIT II, pa se u osoba sa heparinskom terapijom preporučuje praćenje broja trombocita najmanje svakog drugog dana.^{3,25}

Trombocitopenije indukovane primenom inhibitora GP IIb/IIIa

Inhibitori GP IIb/IIIa receptora (abciximab, eptifibatid, tirofiban) izazivaju tri tipa trombocitopenija: 1) naglu trombocitopeniju, brzonastajuću, tokom prvih nekoliko časova od primene leka (0,4–2 % bolesnika). Incidencija ovog tipa trombocitopenija raste sa ponovnom primenom GPIIb/IIIa inhibitora. Ovaj tip trombocitopenije karakteriše se: 1) naglim padom broja trombocita (i do 5x10⁹/L) i znacima minornog ili vitalno ugrožavajućeg hemoragijskog sindroma (fatalne hemoragije su zabeležene u oko 5 % slučajeva); 2) naglim nastankom pseudotrombocitopenije (u 1–2 % bolesnika); 3) trombocitopenijom kasnog početka koja nastaje 5–7 dana posle primene leka i retko se registruje.

Reverzibilni inhibitori trombocita tirofiban i eptifibatid zadržavaju se u cirkulaciji nekoliko sati posle prekida infuzije, pa je očekivano trajanje trombocitopenije nastale kao posledica njihove primene kratko, za razliku od abciximaba (ireverzibilni inhibitor trombocita), koji inhibira trombocitnu funkciju i do sedam dana, tako da ove trombocitopenije perzistiraju i do osam dana.^{28,35} Učestalost nastanka trombocitopenije pri upotrebi abciximaba je 0,4–5,5 %, tirofibana 0,3–1,5 % i eptifibatida 1,2 %.³³ Po određenim autorima, trombocitopenija nastaje u oko 1–2 % bolesnika lečenih abciximabom, ali se incidenca trombocitopenije povećava na 4–12 % nakon ponavljane upotrebe i često može biti

praćena jasnim anafilaktičkim simptomima, febrilnošću, dispnejom i hipotenzijom.³² Smatra se da je primena tirofibana i eptifibatida bezbedna kod bolesnika koji su prethodno imali trombocitopeniju nakon upotrebe abciksimaba.^{15,33} Nezavisni faktori rizika za nastanak trombocitopenije pri primeni GPIIb/IIIa inhibitora su starost preko 65 godina, nizak BMI i nizak inicijalni broj trombocita ($<180 \times 10^9$), dok rizik od krvarenja, pored toga, koreliše i sa padom vrednosti klirensa kreatinina, pripadnošću ženskom polu i produženim trajanjem perkutane koronarne intervencije (>100 minuta).³⁴ U cilju pravovremenog otkrivanja trombocitopenije uzrokovane primenom GPIIb/IIIa inhibitora i sprečavanja potencijalno opasnih komplikacija, savetuje se kontrola krvne slike sa brojem trombocita 2, 6, 12 i 24 sata posle započinjanja lečenja ovim lekovima.³⁴

Klasičan tip ove trombocitopenije je uzrokovan pojavom IgG, moguće i IgM antitela koja se vezuju za neoepitope na IIb/IIIa glikoproteinskom kompleksu, a koja su generisana ovim lekovima ili njihovim metabolitima. U oko 5 % ljudi postoje prirodna IgG antitela koja se vezuju za GP IIb/IIIa receptore u prisustvu leka i patogenetski objašnjavaju mehanizam naglo nastale trombocitopenije. Lek zavisna antitela se, takođe, mogu razvijati i nedejlama posle kratkotrajne intravenske upotrebe. Ali ova antitela su usmerena na precizne delove neoepitopa i odlikuju se različitim stepenom ukrštene reaktivnosti sa raznim GP IIb/IIIa antagonistima. Taj podatak ostavlja mogućnost da ponovljena upotreba ovih lekova ne mora uvek dovesti do trombocitopenije. Neka prirodno nastala antitela na GPIIb/IIIa vezuju se samo u prisustvu niskih koncentracija kalcijuma, što objašnjava nastanak pseudotrombocitopenije, odnosno lažno niskog broja trombocita usled „in vitro“ agregacije trombocita, obično sa EDTA kao antikoagulantom. Retki tip trombocitopenije kasnog početka posle kratkog izlaganja ovim lekovima može nastati usled visokog titra GP IIb/IIIa reaktivnih antitela koja se mogu vezivati čak i u odsustvu leka. Ova antitela se mogu dokazati odgovarajućim metodama „protočne citometrije“ i ELISA imunološkim testovima. Zbog mogućnosti da se prirodno nastala GP IIb/IIIa antitela dijagnostikuju moguće je u elektivnim slučajevima predvideti mogućnost nastanka brzonastajuće trombocitopenije.³

Glikoproteinskim inhibitorima uzrokovane trombocitopenije mogu izazvati različite stepene hemoragijskog sindroma koji se manifestuju samo sa nekoliko petehija, ali i sa intrakranijalnom hemoragijom.³ Važno je naglasiti da je rizik od krvarenja u ovom tipu trombocitopenija potenciran konkomitantnim smanjenjem funkcije trombocita uzrokovanim primenom GP IIb/IIIa inhibitora.³⁴

Lečenje trombocitopenija izazvanih GPIIb/IIIa inhibitorima usklađuje se prema težini trombocitopenije, stepenu/obimu krvarenja i kliničkoj slici. Ako je broj trombocita umereno snižen $50\text{--}100 \times 10^9$, može se razmotriti prekid terapije GPIIb/IIIa naročito u slučaju kada bolesniku preči pojava hemoragijskog sindroma. Ukoliko je broj trombocita manji od 50×10^9 ili postoji konkomitantno krvarenje, terapija GPIIb/IIIa inhibitorima i heparinom se prekida. Aspirin i klopogrel, odnosno drugi antitrombocitni agensi, po nekim autorima se isključuju kada je

broj trombocita manji od 10×10^9 (a po nekim autorima $10\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$) ili kada postoji konkomitantno teško krvarenje.^{28,34} Ako postoji krvarenje ili izražena trombocitopenija (manje od $10 \times 10^9/\text{L}$), indikovane su transfuzije trombocita, čak i ukoliko ne postoji krvarenje.²⁸ Bolesnicima sa teškom trombocitopenijom i izraženom purpurom korisno je dati transfuziju trombocita s obzirom da imaju visok rizik od intrakranijalnih hemoragija.¹⁵ Hemodijalize ili plazmafereze mogu biti korisne u slučaju krvarenja uzrokovanih tirofibanom u manjem stepenu i eptifibatidom, dok ove metode nisu efikasne u trombocitopenijama uzrokovanim abciksimabom jer se ovaj lek vezuje ekstremno jako za GPIIb/IIIa receptor. Primena intravenskih gama globulina nije se pokazala korisnom.^{28,34}

Trombocitopenije posle perkutane koronarne intervencije

Uvođenje perkutane koronarne intervencije (PKI) kao standarda u lečenju akutnog koronarnog sindroma, odnosno infarkta miokarda, nameće pred kliničare problem trombocitopenije nastale posle PKI, uzrokovane upotrebom najmanje tri medikamenta i to heparinom, GP IIb/IIIa inhibitorima i jednim kontrastnim sredstvom. Izdvajaju se četiri tipa trombocitopenija koji razvijaju trombocitopeniju u toku nekoliko minuta ili nekoliko časova nakon PKI: 1) HIT II brzog početka u onih sa preegzistirajućim HIT antitelima, obično nastao u prvih 100 dana po prethodnoj senzibilizaciji heparinom. Ova vrsta trombocitopenije je mnogo ređa od one uzrokovane GP IIb/IIIa inhibitorima; 2) GP IIb/IIIa inhibitorima indukovana pseudotrombocitopenija bez znakova krvarenja, sa trombocitnim agregatima na razmazu krvi, koja ne zahteva nikakav tretman; 3) GP IIb/IIIa inhibitorima indukovana trombocitopenija sa naglim padom trombocita tipično oko $5\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$, i znacima minornog ili vitalno ugrožavajućeg hemoragijskog sindroma. Ovaj tip trombocitopenije se leči prekidanjem dalje upotrebe antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova, kao i transfuzijama trombocita ukoliko postoje znaci krvarenja. Transfuzije trombocita treba razmotriti i u slučaju kada su trombociti ispod $10 \times 10^9/\text{L}$. Moguće je testiranje na lek zavisna antitela; 4) jednim radiokontrastom indukovana trombocitopenijska purpura je vrlo retka, a manifestuje se naglim padom broja trombocita i nastaje u onih koji su ranije primali jodne radiokontrastne agense. Ova trombocitopenija može biti teškog stepena, a leči se trombocitnim transfuzijama sa upotrebom ili bez upotrebe visokih doza intravenskih imunoglobulina.³

Trombozna trombocitopenijska purpura

TTP je potencijalno životno ugrožavajuća bolest koja se prevashodno karakteriše mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i potrošnom trombocitopenijom koja dovodi do stvaranja trombocitnih agregata, odnosno diseminovanih mikrovaskularnih tromboza u terminalnim arteriolama i kapilarima i posledičnih ishemija i nekroza organa.^{35,36} Kompletna klasična pentada simptoma TTP (mikroangiopatska Coombs negativna hemolitička anemija, trombocitopenija, neurološki simptomi, renalna

Tabela 2. Poređenje karakteristika DIC, TTP-HUS i HELLP sindroma¹⁰

Varijable	DIC	TTP-HUS	HELLP
Trombociti	Niski	Ekstremno niski	Niski do ekstremno niski
Anemija	MAHA (moguća)	MAHA	MAHA
Šizociti	Uobičajno	Uvek	Uvek
INR/PT	Normalno ili produženo	Normalno	Normalno
aPTT	Normalno ili produženo	Normalno	Normalno
Thrombin time	Produženo	Normalno	Normalno
Fibrinogen	Nizak	Normalan	Normalan
FDP	Povišeni	Normalni	Normalni
Enzimi jetre	Normalni ili lako povišeni	Normalni	Povišeni
Osnovna bolest	Sepsa, malignitet Akušerske komplikacije	Obično idiopatski Retko trudnoća Lekovi	Uvek trudnoća ili postpartum
LDH	Povišen	Značajno povišen	Povišen
Telesna temperatura	Normalna, može biti povišena	Umereno povišena	Varijabilna
Pridružene karakteristike*	-	Dijareja, bubrežna slabost, neurološka simptomatologija	Preoteinurija, hipertenzija

FDP – fibrin/fibrinogen degradation product; *ne moraju biti prisutne,
MAHA – mikroangiopatska hemolitička anemija

disfunkcija i febrilnost) prisutna je u samo 40 % bolesnika, dok se 75 % prezentuje triadom, tj. mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom (MAHA), neurološkim simptomima i trombocitopenijom. Zbog postojanja podataka o visokoj efikasnosti rane terapije, ali i ogromne stope mortaliteta TTP u bolesnika bez terapije (oko 90 %), savetuje se primena plazmafereze u svakog bolesnika sa trombocitopenijom i hemolitičkom anemijom mikroangiopatskog porekla bez jasnog drugog uzroka. MAHA koja nastaje zbog fragmentacije eritrocita u mikrovaskulaturi predstavlja *sine qua non* TTP i odlikuje se nalazom šizocita u razmazu periferne krvi, retikulocitozom i povišenim nivoima laktične dehidrogenaze u serumu bolesnika. Spektr neuroloških simptoma varira od minorne glavobolje, konfuzije, somnolencije, do epileptičkih napada, afazije i kome i posledica je stvaranja mikrotromba u moždanoj mikrocirkulaciji. Bubrežni poremećaji se mogu manifestovati hematurijom, proteinurijom, nalazom cilindra u urinu i azotemijom različitog stepena (od blage do one teškog stepena koja zahteva hemodijalizu). Kod približno 90 % bolesnika nastaju mukokutana krvarenja. Protrombinsko vreme, parcijalno trombotoplastinsko vreme i fibrinogen su u referentnim granicama, ili blago izmenjeni, dok je nivo produkata degradacije fibrinogena povišen u oko 50 %.

U patogenezi nastanka TTP-a važnu ulogu igra nastanak antitela na ADAMTS 13 i deficita ADAMTS 13, metaloproteaze koja razgrađuje džinovske multimerne Von Willebrandovog faktora, odnosno posledičnog nagomilavanja multimeru vWF i agregacije trombocita.^{35,36} U nekih bolesnika sa TTP indukovanim tienopiridinima su nađena antitela protiv ADAMTS 13. Plazmaferezama se uklanja IgG inhibitor ADAMTS 13 „cleaving“ proteaze vWF i vrši simultana supstitucija deficitarnih proteina. Lek na koji se sumnja da je mogući izazivač trombocitopenije treba hitno ukinuti. Teški deficit ADAMTS 13 (<5 %) je konzistentan sa dijagnozom TTP, mada ovaj parametar sam po sebi nije dovoljan da se uspostavi dijagno-

za. Slično tome, TTP se ne može isključiti kada se registruje normalan ili umereno snižen nivo ADAMTS 13.⁴ Teški deficit ADAMTS 13 aktivnosti (<10 %) povezan je sa češćim relapsom (odds ratio 3,1 %; 95 % interval poverenja, 1,4–7,3; p=0,006).³⁷ Antitela na ADAMTS 13 se registruju u više od 90 % stečenih TTP udruženih sa niskom ADAMTS 13 aktivnosti manjom od 5 %.³⁸ Izvesni autori senzitivnost ADAMTS 13 deficita za dijagnozu TTP-a definišu u opsegu od 89 do 100 %, a specifičnost >91 %.³⁹ Visok nivo anti-ADAMTS 13 antitela pri prezentaciji udružen sa perzistentno nedetektabilnim ADAMTS 13 u remisiji je prediktivan za nastanak relapsa bolesti, što kliničaru može sugerisati da razmotri lečenje imunosupresivnom terapijom.^{38,39} U nekih bolesnika TTP se može razviti i pored normalnih vrednosti cirkulišućih ADAMTS 13, dok se kod nekih sa deficitom ADAMTS 13 TTP ne mora nužno javiti.⁴ Teški deficit ADAMTS 13 može biti i posledica sepse i insuficijencije jetre, dok se umereni deficit ADAMTS 13 sreće u renalnoj insuficijenciji, trudnoći, sistemskim bolestima vezivnog tkiva, kao i raznim inflamatornim stanjima.⁴ Sekundarni oblici TTP-a javljaju se u sistemskim bolestima vezivnog tkiva i vaskulitisima, malignitetima, trudnoći, infekciji, ali i pri upotrebi nekih lekova (kinidin, tiklopidin, klopogrel).⁴⁰

Posebno je potrebno istaknuti podatak da se trombotičke mikroangiopatije (trombozna trombocitopenijska purpura, hemolizno uremijski sindrom) ubrajaju u stečena hiperkoagulabilna stanja.¹⁹ Akutni infarkt miokarda (non STEM I u 64 %, STEMI u 36 %) dijagnostikovao je u 18 %–30 % bolesnika sa trombotičkim mikroangiopatijama.^{41,42} TTP je identifikovani faktor rizika za nastanak infarkta miokarda, dok je u klasičnom hemolizno uremijskom sindromu incidencija nastanka infarkta miokarda niska.⁴¹ Plazma bolesnika sa TTP-om sadrži povećane koncentracije trombotomodulina, P-selektina, PAI-1, uzrokuje povećanje agregacije trombocita; cirkulišuće trombocitne i endotelne mikropartikule vezuju Von Willebrand faktor i agregiraju trombocite, oštećuju en-

dotel i dovode do aktivacije koagulacionog sistema, a kod jednog broja bolesnika dolazi do stečenog deficita proteina C i S, TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), kao i prostaciklina.⁴ Povećani stepen aktivacije trombocita je karakteristika TTP, a masivna agregacija trombocita smatra se jednim od ključnih uzroka infarkta miokarda u TTP.⁴¹ Usled smanjene aktivnosti metaloproteinaze ADAMTS13 (usled deficita ili prisutnih inhibirajućih antitela na ADAMTS13) u TTP dolazi do akumulacije velikih multimer von Willebrandovog faktora koji agregiraju trombocite preko glikoproteina Ib/IX/V i IIb/IIIa, čak i u odsustvu fibrinogena.⁴³ Formiranje ovih tromba u TTP se najvećim delom odvija u arteriolama, pa rasprostanjena okluzija arteriola može dovesti do masivne nekroze miokarda.⁴³ Usporenje protoka krvi kroz miokard usled okludirane mikrocirkulacije može rezultirati nastankom kardiogenog šoka.⁴³ Pored tipičnih hijalinih mikrovaskularnih tromba u miokardu u TTP se registruju i značajne okluzije glavnih koronarnih arterija.⁴³ U TTP mikrotrombi se karakterišu velikim količinama von Willebrandovog faktora i trombocita, a manjom količinom fibrina, dok se trombi u HUS karakterišu većim količinama fibrina.^{4,41}

Posebni monitoring neophodan je u bolesnika sa TTP, povećanim vrednostima LDH iznad 1000 U/L i troponinom povećanim iznad 0,20 ng/mL, koji se izdvajaju u grupu većeg rizika za nastanak infarkta miokarda.⁴¹ Zbog sprečavanja nastanka potencijalno opasnih aritmija, ovi bolesnici moraju biti na ekg monitoru i po potrebi dobijati adekvatnu antiaritmičku terapiju.⁴²

U ranoj fazi TTP obično postoji nizak broj trombocita, pa je samim tim povećan rizik od krvarenja pri uvođenju u terapiju standardnih antitrombocitnih lekova.⁴¹ Navodi se moguća prednost primene antagonista glikoproteina IIb/IIIa tirofibana i eptifibatida u akutnoj fazi zbog kraćeg T1/2 od drugih antitrombocitnih agenasa i potencijalna prednost oporavka funkcije trombocita kroz nekoliko sati po obustavljanju infuzija.⁴¹ Rana invazivna strategija sa hitnom koronarnom angiografijom se posebno preporučuje u onih bez ili sa minornim znacima krvarenja (kojima mogu biti ordinirani antikoagulansi tipa heparina i antitrombocitni agensi), sa ehokardiografski registrovanim poremećajima regionalne kontraktilnosti, ili kontinuiranim porastom troponina, ako se ta analiza može izvesti brzo i bez gubitka dragocenog vremena.⁴¹ Podgrupa bolesnika sa TTP i makrovaskularnom koronarnom bolesti imaće više koristi od perkutane koronarne intervencije nego grupa sa difuznom mikrovaskularnom bolesti.⁴¹ Pri praćenju bolesnika sa TTP-om uvek je važno imati na umu da su rekurentni oblici TTP česti (prema nekim studijama i češći od 50 %) i da je poželjno što pre uočiti prve znake bolesti kako bi se primenilo adekvatno lečenje.⁴⁴

Na značaj plazmafereze u terapiji TTP-a jasno ukazuje podatak da je pre uvođenja plazmafereze u terapiju TTP mortalitet bio >90 %.⁴⁴ Pored plazmafereze, u preporukama za lečenje TTP definisano je mesto terapije infuzijama zamrznute sveže plazme, kriosupernatanta, kortikosteroida, splenektomije u refraktarnim slučajevima, rituksimaba (antiCD20 monoklonsko antitelo), ciklosporina, vinkristina i drugih imunosupresiva, intravenskih imunoglobulina, kao i malih doza acetilsalicilne

kiseline i dipiridamola u prevenciji relapsa bolesti kod bolesnika kod kojih je došlo do poboljšanja broja trombocita (iznad $50 \times 10^9/L$). Primena trombocitnih transfuzija je kontraindikovana u TTP, jer može potencirati širenje mikrotromboza i pogoršanje kliničkog stanja.^{4,45} U podgrupi bolesnika sa TTP i malignim, metastatskim oboljenjima treba primeniti sve mere za lečenje primarne bolesti, smanjenje tumorske mase, kao i tehniku imunoapsorpcionih kolona sa *Stafilokokom aureusom* (Prosorba) u kombinaciji sa izmenama plazme i imunosupresivima, jer takvi slabije reaguju na standardne gore navedene procedure lečenja.^{19,46}

Treba voditi računa i o svim mogućim precipitirajućim faktorima TTP i merama koje po tom pitanju treba preduzeti. Kao precipitirajući faktori navode se bakterijske i virusne infekcije (pored ostalog HIV i *Bartonella bacili*, enterohemoragijske bakterije – naročito *Escherichia coli* O157:H7 koja se najčešće povezuje sa stečenom formom HUS), mogućem postojanju imunoloških oboljenja, na prvom mestu sistemskog lupusa eritematodesa, antifosfolipidnog sindroma, eventualno limfoma ili drugih maligniteta, primeni nekih lekova čija se upotreba povezuje sa oštećenjem endotela i nastankom TTP, posebno citostatika mitomicina C, daunorubicina, bleomicina, tamoksifena i deoksiformicina.⁴⁶ Potrebno je pomenuti trudnoću kao eventualni precipitirajući faktor, ali i stanja posle transplantacije organa. U patogenezi nastanka TTP posle transplantacije organa neki autori posebno ističu ulogu ciklosporina A i njegovo citotoksično dejstvo.^{4,46} S obzirom specifičnost teksta posebno smo istakli mesto gore spomenutih tienopiridina u indukciji TTP. Retko se sa TTP povezuje upotreba kinidina ili osvežavajućih napitaka (tonika) sa kininom, sirolimusa, takrolimusa, gemcitabina, cisplatina, pentaostatina, pa čak i simvastatina.⁴⁷ Da spisak mogućih precipitirajućih podataka ovim nije konačan govori i podatak da se u literaturi sreću podaci o udruženosti primene čak 50-ak lekova i nastanka TTP.⁴

Trombocitopenije usled primene tienopiridina i trombozna trombocitopenijska purpura

Tiklopidin i klopido-grel su dva leka koja najčešće uzrokuju TTP.⁴⁸ Procenjuje se da tiklopidin izaziva TTP u 1:600–1:5000 lečenih ovim lekom, dok se učestalost TTP u novijeg leka iste tienopiridinske grupe – klopido-grela procenjuje od 1:8500–26000 do 4:1000000.^{4,49} TTP uzrokovan tiklopidinom očekivano se javlja 2–12 nedelja od početka terapije, dok se TTP uzrokovan klopido-grelom registruje u prve dve nedelje posle uvođenja leka, što su dragoceni podaci pri monitoringu terapije ovih lekova.^{48,50} Kao izrazito zanimljivi, u praksi su zabeleženi i paradoksalni slučajevi povećanja aktivacije i agregacije trombocita u okviru klopido-grelom indukovnog TTP-a sa posledičnom subakutnom trombozom stenta.^{48,51} TTP indukovano klopido-grelom karakteriše se blažim stepenom trombocitopenije, težim stepenom renalne insuficijencije, produženom terapijom plazmaferezama, često i u trajanju od nekoliko nedelja.⁴⁸

Tabela 3. Kriterijumi za dijagnozu DIK ^{52,53,54}

	„Overt“ nekompenzovani DIK kriterijumi (ISTH)	„Non-overt“ kompenzovani DIK kriterijumi (ISTH)		DIK kriterijumi (JMHLW)	DIK kriterijumi (JAAM)
Osnovna bolest	-	Postojanje nekih od predisponirajućih stanja navedenih u tekstu – 2 poena		1 poen	-
Klinički simptomi	-	-		krvarenje - 1 poen oštećenje organa - 1 poen	SIRS skor ≥3 – 1 poen
Broj trombocita (x10 ⁹ /L)	>100 – 0 poena >50 i <100 - 1 poen <50 – 2 poena	>100 – 0 poena <100 – 1 poen	↑ = -1 poen stabilan=0 poena ↓=1 poen	>80 i <120 – 1 poen >50 i <80 – 2 poena <50 - 3 poena	>80 i <120 ili pad >30% – 1 poen <80 ili pad >50 % – 3 poena
Markeri degradacije fibrina	FDP, D-dimer, solubilni fibrin, umereno povećanje – 2 poena; značajno povećanje – 3 poena	FDP/solubilni fibrin normalan – 0 poena, povećan – 1 poen	↑ = -1 poen stabilan=0 poena ↓=1 poen	FDP (µg/mL) >10 i <20 – 1 poen >20 i <40 – 2 poena >40 – 3 poena	FDP (µg/mL) >10 i <25 – 1 poen >25 – 3 poena
Fibrinogen (g/L)	<1 – 1 poen			>1 i <1,5 – 1 poen <1 – 2 poena	-
Produženje PV	Produženo PV (s) >3 i <6 – 1 poen >6 – 2 poena	<3s – 0 poena >3s – 1 poen	↑ = 1 poen stabilan=0 poena ↓=-1 poen	Odnos protrombinskog vremena >1,25 i <1,67 – 1 poen >1,67 – 2 poena	Odnos protrombinskog vremena >1,2 – 1 poen
Specifični kriterijumi		Antitrombin normalan=-1 poen Protein C=-1 poen TAT kompleksi: normalan –1 poen, visok 1 poen			
Dijagnoza DIK	≥5 poena	≥5 poena		≥7 poena	≥4 poena

ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis; JMHLW – Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare; JAAM – Japanese Association for Acute Medicine; SIRS skor (pozitivan za bar dva od navedenog: tel. temperatura >38 ili <36 ; fr. $>90/min.$; leukociti >1 ili <4 ; br. respiracija $>20/min.$ ili $pCO_2 <32mmHg$); FDP – fibrin/fibrinogen degradation product; PV – protrombinsko vreme

Nefarmakološki uzroci trombocitopenija

U bolesnika sa **kardiohirurškim by-pass operacijama** trombocitopenija i prolazna trombocitna disfunkcija su uobičajne promene i nastaju kao rezultat hemodilucije, krvarenja i potrošnje na ekstrakorporalnim perfuzionim aparatima. Trombocitopenije mogu nastati i tokom primene **intra-aornih balon pumpi (IABP)**. Po implantaciji IABP, broj trombocita pada na minimum oko trećeg dana, potom se zadržava relativno stabilan, da bi se nakon dva do tri dana nakon vađenja pumpe vratio na normalu. Ukoliko broj trombocita dalje nastavi da pada i posle trećeg/četvrtog dana od implantacije IABP, potrebno je posebno razmotriti HIT. Trombocitopenija uglavnom blagog stepena (prema liberalnoj definiciji) registruje se u 43–58 % bolesnika sa IABP, mada se broj trombocita $<50 \times 10^9/L$ javlja u 10 % slučajeva. Trombocitopenije mogu nastati usled smanjenja veka trombocita u nekim teškim **cijanogenim manama** praćenim eritrocitozom. U **valvularnim srčanim manama**, naročito aortnoj stenozi, trombocitopenije mogu biti udružene sa redukcijom visokomolekuskog multimeru Von Willebrandovog faktora, dok su u nekim slučajevima pak udružene sa nastankom intrakardijalnih tromboza (potrošna trombocitopenija) i plućne hipertenzije.³

Trombocitopenije mogu uzrokovati **imunološke i sistemske bolesti** (sistemski lupus eritematodes, vaskulitisi i sl.), **alkoholizam**, **osvežavajući napici** sa kininom (*tonic, bitter lemon*), tahini, *Lupinus termis* pasulj, Jui biljni čaj, masivna transfuzija i uobičajene doze **transfuzija** u okviru posttransfuzione trombocitopenije, opekotine, hipotermija, hipotiroidizam, hipersplenizam, mijelodisplastičke bolesti, nutritivni deficiti kao infektivna stanja. Trombocitopenija uzrokovana infekcijom se javlja u 50–75 % bolesnika sa bakterijemijom ili funge-mijom i u približno svih bolesnika sa septičkim šokom ili DIK-om,³ kao i bolesnika sa HIV-om.³³ Poznato je da septičke embolije, infektivni endokarditis ili aneurizmalne tromboze, mogu dovesti do trombocitopenije ili ishemije ekstremiteta ili drugih organa. Mikrovaskularne tromboze u bolesnika sa sepsom se uz deficit prirodnih antikoagulanasa (protein C/S, antitrombin), DIK manifestuju ishemijama i nekrozama.^{6,25} **Maligne bolesti** se često komplikuju trombocitopenijama koje mogu biti uzrokovane infiltracijom kostne srži, imunim mehanizmom preko trombocitnih glikoproteinskih antitela, antineoplastičkim lekovima, DIK-om i trombotičkim mikroangiopatijama TTP i HUS.³

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK)

Predisponirajuća stanja koja dovode do nastanka DIK-a su bakterijske i virusne infekcije, sepsa, ginekološko-akuserske komplikacije (masna jetra u trudnoći, abrupcija placente, embolija amnionskom tečnošću, abortusi, intrauterina smrt ploda), maligniteti, traume, toplotni udar, aneurizma aorte, hemangiomi (*Kasabach-Meritt* sindrom), uznapredovala bolest jetre, kao i *LeVeen* šant.⁵² Hronični DIK se češće manifestuje trombotskim i drugim mikrovaskularnim komplikacijama, dok se akutni i subakutni DIK češće manifestuju krvarenjima. Velike aneurizme aorte mogu biti udružene sa značajnim krvarenjima usled utroška trombocita i faktora koagulacije, dok se u slučaju ekstenzije i uvećanja disekantne aneurizme, koje se manifestuju jakim bolom, može javiti trombocitopenija kao posledica DIK-a.⁵² Ključni patogenetski događaj u patogenezi DIK je prekomerna generacija trombina sa relativno redukovanom ekspresijom plazmina koja može rezultovati trombozama velikih krvnih sudova ili depozicijom fibrina u mikrovaskularnoj mreži, kao i padom nivoa antikoagulantnih proteina (antitrombin, protein C), što dovodi do ishemijskih nekroza i disfunkcije organa, kao i do potrošnje faktora koagulacije (fibrinogen, faktor V i faktor VIII) i nastanka krvarenja.⁵² Dijagnozu DIK olakšava postojanje nekoliko bodovnih sistema (Tabela 3).^{52,53,54} Navedene kriterijume za dijagnozu treba tumačiti fleksibilno, imajući u vidu postojeće komorbiditete, realne ili pretpostavljene bazične laboratorijske parametre, a naročito njihovu dinamiku promene.⁵³ Po dijagnostikovanju DIK potrebno je pristupiti lečenju osnovnog oboljenja preduzimajući sve potrebne mere, primeniti adekvatnu supstitucionu terapiju i odrediti optimalne doze heparina.⁵²

Rešavanje konkretnih problema u realnoj kliničkoj praksi zahteva brzu dijagnostiku i primenu laboratorijskih metoda među kojima prioritet imaju one koje nisu vremenski zahtevne. Odluka o vrsti antitrombotske terapije kod bolesnika sa kardiološkim oboljenjima i balansiranju između rizika od tromboze i hemoragije, kliničkoj proceni o tome šta najviše ugrožava bolesnika, rukovodi se ne samo apsolutnim brojem trombocita, već i dinamičkom promenom njihovog broja i evaluacijom njihove funkcije.

Rizik heterogeno kompleksnih kardioloških bolesnika sa trombocitopenijama se u velikoj meri može umanjiti sintetičkim pristupom koji integriše predikciju i prevenciju nastanka komplikacija, brzo dijagnostikovanje putem kliničkih algoritama individualizovanim prema konkretnim zahtevima svakog bolesnika ponaosob, prevashodno zasnovanim na jednostavnim i brzim osnovnim laboratorijskim analizama, po potrebi upotpunjenim i potvrđenim odgovarajućim specijalnim testovima.

Napomena: Ovaj rad je integralni deo projekta: Istraživanje patološko morfoloških lezija: urođenih i stečenih srčanih mana (i njihove plućne cirkulacije), miokarda i koronarnih krvnih sudova, Odeljenja medicinskih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti i projekta 173008 od 2011. „Kompleksne bolesti kao model sistem za proučavanje modulacije fenotip-strukturna analiza molekularnih biomarkera“ pod okriljem Ministarstva nauke Republike Srbije.

Literatura

1. Antonijević N, Peruničić J, Radovanović N, Milošević R, Popović S, Terzić B, et al. Trombocitopenija kao komplikacija terapije u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Clinica* 2006; 6(1):310-20.
2. Gawaz M. Drug-induced thrombocytopenia. In: Gawaz M. *Blood Platelets*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001:85-97.
3. Warkentin TE. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2113-31.
4. McCrea KR, Sedler JE, Cines DB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2099-111.
5. Rolović Z. Poremećaji hemostaze: bolesti trombocitne loze. U: Stefanović S. *Hematologija*. Medicinska knjiga, Beograd, 1989: 1089-136.
6. Caixeta A, Dangas GD, Mehran R, Feit F, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Incidence and clinical consequences of acquired thrombocytopenia after antithrombotic therapies in patients with acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2011; 161(2): 298-306.
7. Matthai WH Jr. Evaluation of thrombocytopenia in the acute coronary syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5): 398-404.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2006;4:295-306.
9. Warkentin TE. HITlights: a career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1: S92-9.
10. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in Critically Ill Patients. Part 1: Platelet Disorders. *CHEST* 2009; 136:1622-30.
11. Bussell J, Cines DB. Immune thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2083-97.
12. Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies, 2005: 673-80.
13. Laubach J, Bendell J. Hematologic changes of pregnancy. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. *Hematology, basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 2385-96.
14. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153-8.
15. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6):911-8.
16. George JN. Diagnosis and management of thrombocytopenia. U knjizi: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia 2001:1021-9.
17. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int J Lab Hematol* 2007; 29(1):4-20.
18. Balcik OS, Akdeniz D, Cipil H, Uysal S, Isik A, Kosar A. Heparin platelet factor 4 antibody positivity in pseudothrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18(1):92-5.
19. Bauer KA. Hypercoagulable states. U knjizi: Hoffman R, Benz EJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4th Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005:2197-241.
20. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751):1498-509.
21. Asherson RA, Cervera R, deGroot PG, Erkan D, Boffa MC, Pietter JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international

- consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-34.
22. Feinstein RI. Inhibitors of blood coagulation. U knjizi: Hoffman R, Benz EJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Hematology Basic Principles and Practice. Fourth Edition. Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia 2005:2143-67.
 23. Stefanović D, Mitrović D, Pejnović N, Popović M. Antifosfolipidni sindrom – juče, danas, sutra. *Vojnosanitetski Pregl* 1998; 55(suppl):5-12.
 24. Warkentin TE. Recent advancements in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombo Site Newsletter* 1998; 1:1-12.
 25. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126(3):311S-37S.
 26. Das P, Ziada K, Steinhubl SR, Moliterno DJ, Hamdalla H, Jozic J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular diseases. *Am Heart J* 2006; 152(1):19-26.
 27. Hach-Wunderle V, Kainer K, Müller-Berghaus G, Pötzsch B. Heparin-associated thrombosis despite normal platelet counts. *Lancet* 1994; 344(8920):469-70.
 28. Kilickiran Avci B, Oto A, Özcebe O. Thrombocytopenia associated with antithrombotic therapy in patients with cardiovascular diseases: diagnosis and treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(5):327-39.
 29. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31(3):353-66.
 30. Cuker A. Recent advances in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2011; 18:315-22.
 31. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119(10):2209-18.
 32. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005; 127(2 Suppl):53S-59S.
 33. Prizola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 38(6 Suppl):S145-54.
 34. Said SM, Hahn J, Schleyer E, Müller M, Fiedler GM, Buerke M, Prondzinsky R. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(2):61-9.
 35. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, Mackie I, Scully MA, Machin SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; 8(4):631-40.
 36. Suvajdžić-Vuković N, Pandurović R, Rajić Z, Milosević R, Bogdanović A, Lazarević V, et al. [Treatment of 36 cases of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(6):621-7.
 37. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; 93(2):232-9.
 38. Scully M. Inhibitory anti-ADAMTS 13 antibodies: measurement and clinical application. *Blood Rev* 2010; 24(1):11-6.
 39. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 132(1):66-74.
 40. Azarm T, Sohrabi A, Mohajer H, Azarm A. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with Clopidogrel: a case report and review of the literature. *J Res Med Sci* 2011; 16(3):353-7.
 41. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Rosenthal SH. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies-clinical characteristic, risk factor and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1549-54.
 42. McCarthy LJ, Danielson CFM, Skipworth EM, Peters SL, Miraliga CC, Antony AC. Myocardial infarction/Injury is relatively common at presentation of acute thrombotic purpura: The Indiana University experience. *Therapeutic Apheresis* 2001; 6(1):2-4.
 43. Hasper D, Schrage D, Niesporek S, Knollmann F, Barckow D, Oppert M. Extensive coronary thrombosis in thrombotic-thrombocytopenic purpura. *International Journal of Cardiology* 2006; 106(3):407-9.
 44. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010; 151(5):488-94.
 45. George JN, Vesely SK, Rizvi MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura - the hemolytic uremic syndrome. U: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2001:123S-42.
 46. Myers L. Thrombotic Thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome: pathophysiology and management. *Nephrology Nursing J* 2002; 29(2):171-80.
 47. Otschoorn UM, Ferber A. Outcomes in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with splenectomy: a retrospective cohort study. *American Journal of Haematology* 2006; 81:895-900.
 48. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl* 2009; 112:S20-4.
 49. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281(9):806-10.
 50. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarranto SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000; 342(24):1773-7.
 51. von Mach MA, Eich A, Weilemann LS, Münzel T. Subacute coronary stent thrombosis in a patient developing clopidogrel associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart* 2005; 91(2):e14.
 52. Liebman HA, Weitz IC. Disseminated intravascular coagulation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE. Hematology, basic principles and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 1999-2009.
 53. Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 2011; 51(2):67-76.
 54. Lee JH, Song J. Diagnosis of non-overt disseminated intravascular coagulation made according to the International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria with some modifications. *Korean J Hematol* 2010; 45(4):260-3.

Abstract

Adequate evaluation of thrombocytopenias as a prerequisite to effective cardiac patient treatment

Nebojsa Antonijevic^{1,2}, Ivana Živković¹, Ljubica Jovanović¹, Jovan Perunicic^{1,2}, Nebojsa Radovanovic^{1,2}, Rajko Milosevic³, Goran Koraćević⁴, Slobodan Obradović⁵, Vladimir Kanjuh^{2,5}

¹Clinic for cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, ²School of Medicine, University of Belgrade, ³Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, ⁴Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinic Center Niš, ⁵Clinic for Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, ⁶Serbian Academy of Science and Arts, Committee on Cardiovascular pathology

Awareness of the basic pathogenetic mechanisms of thrombocytopenia occurrence is a prerequisite to adequate treatment of complex cardiac patients. Introducing percutaneous coronary interventions along with both standard and novel antithrombotic drugs has significantly improved an acute coronary syndrome patients' prognosis, though it has also additionally increased the risk for developing new types of thrombocytopenia, etiologically completely divergent but with the common denominator of substantially affecting new complication development and a rise in mortality. The most common thrombocytopenias occurring in consequence of percutaneous coronary interventions are induced mostly by heparin, GP IIb/IIIa inhibitors and iodinated contrast. Besides a well-known fact that a number of thrombocytopenias potentially lead to haemorrhagic syndrome, physicians must be fully conscious that there is a group of diseases manifested by thrombocytopenia also representing a primarily thrombotic risk factor, with the specific clinical significance being attached to antiphospholipid syndrome, heparin-induced thrombocytopenia type II as well as thrombotic thrombocytopenic purpura.

Due to the possibility of fast development of complications, a physician is obliged to detect this disease in a timely manner using adequate laboratory monitoring, define its cause and take appropriate measures, with particular stress placed on therapeutic treatment individualisation considering the great clinical complexity of these patients.

Key words: thrombocytopenia, GP IIb/IIIa inhibitors, heparin, antiphospholipid syndrome



Cardiac arrhythmias and pacing

The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology

Reginald Liew

Department of Cardiology, National Heart Centre Singapore, Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore, Singapore

The article was first published in *Heart* (Heart 2011;97(21):1734-1743, doi:10.1136/heartjnl-2011-300950) and in republished with permission.

Atrial fibrillation

Clinical trials

In the past 2 years, a number of landmark clinical trials have been published which further our understanding and clinical management of patients with atrial fibrillation (AF). Two of the major goals in the treatment of this condition include reducing progression or recurrence of the arrhythmia and decreasing the risk of cardiovascular events, thereby improving quality of life and decreasing morbidity. Following on from a large body of evidence from preclinical studies, small clinical trials and meta-analyses suggesting that blockade of the renin–angiotensin system has beneficial effects on the pathophysiology of AF,¹ two large multi-centre, placebo-controlled, randomised trials were conducted to determine the effects of angiotensin II receptor blockers (ARBs) on AF.

The first of these trials, published in 2009, tested the hypothesis that the ARB valsartan could reduce the recurrence of AF in patients with underlying cardiovascular disease, diabetes or left atrial enlargement and a history of documented AF, in addition to established treatments.² A total of 1442 patients were enrolled into the study—722 assigned to the valsartan group (target dose 320 mg) and 720 to the placebo group. The investigators found that treatment with valsartan had no significant effect on AF recurrence (AF recurrence 51.4% in the valsartan group and 52.1% in the placebo group, $p=0.73$) over a relatively short follow-up period of 1 year.

The second large ARB randomised controlled trial (RCT) published this year evaluated whether irbesartan would reduce the risk of cardiovascular events in patients with AF.³ Patients with a history of risk factors for stroke and a systolic blood pressure of at least 110 mm Hg were randomly assigned to receive either irbesartan (target dose of 300 mg once daily) or placebo. Patients for this study were already enrolled in one of two other AF trials looking at clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone or versus oral anticoagulants. The investigators found that irbesartan did not reduce cardiovascular events or hospitalisation rates for AF (total of 9016 enrolled with a mean follow-up of 4.1 years) and that, not surprisingly, more patients in the irbesartan

group had symptomatic hypotension and renal dysfunction than those in the placebo group.

Although the main findings from both of these large RCTs were negative, it should be noted that they were *secondary* prevention studies—that is, patients already had established AF, and also had more advanced stages of disease (over 80% of patients in both studies had a history of persistent or permanent AF), implying that the substrate for AF was already well established in both study groups. It might be argued that blockade of the renin–angiotensin system may be a more effective strategy if performed earlier during the natural history of the disease or even *before* AF develops (ie, primary prevention), since ACE inhibitors and ARBs may prevent, but not necessarily reverse, the electrical and structural remodelling that leads to the development and progression of the arrhythmia. In support of this, a smaller randomised single-centre study of 62 patients with lone AF, with no history of hypertension or heart disease, presenting to the emergency department reported that patients given ramipril (5 mg/day) had significantly fewer AF relapses during a 3-year follow-up period than patients given placebo.⁴

A significant new addition to the pharmacological options available for treating AF has been the emergence of dronedarone, a multichannel blocker with similar structural and electrophysiological properties to amiodarone with the main exception being removal of iodine and the addition of a methane-sulphonyl group.⁵ These structural changes result in decreased lipophilicity, shortened half-life (to approximately 24 h), reduced tissue accumulation and theoretically fewer side effects than associated with amiodarone.

The ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel-arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg twice daily for the prevention of Hospitalisation or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/flutter) trial was a ground-breaking study published in early 2009 evaluating the effect of dronedarone on cardiovascular events in patients with AF.⁶ In this trial, 4628 patients with AF (paroxysmal or persistent) or atrial flutter who had an additional risk factor for death (age ≥ 70 years, diabetes, history of stroke/transient ischaemic attack (TIA), systemic embolism, left atrial diameter

≥ 50 mm and ejection fraction $\leq 40\%$) were randomly assigned to receive dronedarone (400 mg twice daily) or placebo. Over a mean follow-up of 21 ± 5 months, the investigators found that patients in the dronedarone group had significantly lower primary outcome of first hospitalisation due to cardiovascular events or death than the placebo group (734 (32%) vs 917 (39%), respectively, $p < 0.001$). Mortality from cardiac arrhythmias was significantly lower in the dronedarone group, although there was no overall difference in all-cause mortality. Interestingly, there was also a small but statistically significant reduction in acute coronary syndromes in the dronedarone group—the exact reason for this remains unclear. Patients taking dronedarone had higher rates of bradycardia, QT-prolongation, nausea, diarrhoea, rash and increased serum creatinine than those receiving placebo. There were no significant differences in rates of thyroid- and pulmonary-related adverse events between the two groups, although, as acknowledged by the investigators in their discussion, the follow-up period of 21 months might have been too short to detect such adverse effects, which may take more than 2 years to develop, as is often observed with amiodarone.

In the original ATHENA trial and also a subsequent post hoc analysis,⁷ there was no evidence of harm in patients with heart failure or those with a low ejection fraction and New York Heart Association (NYHA) class II or III symptoms. This contrasts with results from the earlier ANDROMEDA (ANTIarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse) study, which was terminated early owing to excess mortality in the dronedarone group.⁸ The reason for this difference may be attributed to the exclusion of patients with NYHA class IV symptoms in the ATHENA study and the fact that the ANDROMEDA study also included patients with a recent exacerbation of heart failure. Nonetheless, in view of the results from the ANDROMEDA study, the authors warned against use of dronedarone in patients with severe heart failure and left ventricular dysfunction. This is reflected in the latest European and American guidelines, which propose that dronedarone can be used as a first-line pharmacological option in patients with symptomatic AF, including those with structural heart disease, coronary artery disease, hypertensive heart disease and stable heart failure with NYHA class I or II symptoms, but should not be used in patients with NYHA class III or IV symptoms or recently unstable heart failure.^{9,10} A number of post hoc analyses of the ATHENA trial have been published providing further evidence for several beneficial effects of dronedarone. These include a reduction in stroke risk from 1.8% a year to 1.2% a year,¹¹ and favourable effects on rhythm and rate control.¹²

Another newly emerging drug that may have a role in the pharmacological cardioversion of AF is the atrial-selective antiarrhythmic drug vernakalant (RSD1235).¹³ Vernakalant is one of several new agents that have been designed to target atrial-specific ion channels and in doing so, theoretically reduce or limit the risk of ventricular proarrhythmia. In an open-label trial assessing the efficacy of vernakalant in the cardioversion of AF, the intra-

venous agent was found to convert 50.9% of patients with AF (out of a total of 236) to sinus rhythm with a median time to conversion of 14 min among responders.¹⁴ There were no episodes of ventricular arrhythmias and the drug was relatively well tolerated, apart from 10 patients (4.2%) who had to discontinue treatment owing to side effects (most commonly hypotension). In a more recent small randomised trial of 254 patients with recent onset AF (3–48 h duration), vernakalant (10 min infusion of 3 mg/kg followed by a second 10 min infusion of 2 mg/kg if patient was still in AF after a 15 min observation period) was compared with intravenous amiodarone (5 mg/kg over 60 min followed by 50 mg maintenance infusion over 60 min).¹⁵ A greater number of patients achieved the primary end point of conversion to sinus rhythm within 90 min in the vernakalant group compared with the amiodarone group (60/116 (51.7%) compared with 6/116 (5.2%), $p < 0.0001$, respectively). The median time of cardioversion in the patients receiving vernakalant who responded was 11 min and this was associated with a higher rate of symptom relief than with amiodarone. Both drugs were well tolerated in this study and there were no cases of ventricular arrhythmias.

A small randomised study of 61 patients with heart failure and persistent AF contributed additional useful data towards the continuing topic of rate versus rhythm control in patients with heart failure and AF.¹⁶ Patients in this study were randomly assigned to a rhythm control strategy (oral amiodarone and electrical cardioversion) or rate control with β blockers and/or digoxin (target heart rate < 80 bpm at rest and < 110 bpm after walking). The investigators found that restoration of sinus rhythm in patients with AF and heart failure improved quality of life and left ventricular function compared with a strategy of rate control (66% in the rhythm control group were in sinus rhythm at 1 year and 90% in the rate control group achieved the target heart rate). For patients with AF for whom a rate control strategy has been decided upon, the optimal target heart rate has remained controversial. Guidelines have previously recommended strict rate control, although this was not based on clinical evidence. In an attempt to examine this issue, a prospective, multicentre, randomised trial was conducted to test the hypothesis that lenient rate control was not inferior to strict rate control in preventing cardiovascular events in patients with permanent AF.¹⁷ The investigators found that of the 614 patients recruited into the study, the frequencies of symptoms and adverse events were similar between patients assigned to a lenient rate control strategy (resting heart rate < 110 bpm) and those assigned to a strict rate control strategy (resting heart rate < 80 bpm and heart rate during moderate exercise < 110 bpm). A lenient-control strategy was easier to achieve as more patients in this group attained their heart rate target compared with the strict-control group (97.7% vs 67.0%, $p < 0.001$).

Despite some promising results from preclinical experiments and observational studies in humans,^{18–20} the potentially beneficial effects of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in atrial fibrillation have not been confirmed from the results of several prospective ran-

domised trials reported recently. The largest and most comprehensive study to date designed to examine this subject was a prospective, multicentre, RCT of 663 patients with confirmed paroxysmal ($n=542$) or persistent ($n=121$) AF, with no substantial structural heart disease and in sinus rhythm at baseline.²¹ Patients were randomly assigned to take prescription PUFA (8 g/day) or placebo for the first 7 days, followed by PUFA (4 g/day) or placebo thereafter for 24 weeks. Despite the assigned treatment being relatively well tolerated in both groups and plasma levels of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid being significantly higher in the prescription group than in the placebo group at weeks 4 and 24, the investigators found no reduction in AF recurrence over 6 months between the two groups. Two smaller prospective, placebo-controlled, randomised studies investigating the effects of PUFA in patients after electrical cardioversion of AF²² and after cardiac surgery²³ have failed to demonstrate a beneficial action of PUFA in decreasing the recurrence or incidence of AF.

Strategies to decrease thromboembolism

Important advances have been made in stroke prevention in patients with AF over the past 2 years, which are likely to have a significant impact on future clinical management. In the RE-LY study (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulation therapy), two fixed doses (110 mg or 150 mg twice daily) of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, were compared with warfarin in over 18 000 patients with AF and at least one additional risk factor for stroke.²⁴ The investigators found that patients taking the 110 mg dose of dabigatran had similar rates of stroke and systemic embolism to those receiving warfarin, but had lower rates of major haemorrhage, while subjects taking the 150 mg dose had *lower* rates of stroke and systemic embolism, with similar rates of major haemorrhage. Results from this study were so impressive that dabigatran has since been incorporated into the latest European and American guidelines on AF as an alternative to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with paroxysmal and permanent AF.^{9,25}

As 80% of the active drug is excreted by the kidneys, patients with a creatinine clearance of <30 ml/min were excluded from the RE-LY trial; dabigatran should be used with caution in patients with significant renal impairment. The dose of dabigatran approved by the US Food and Drug Administration in October 2010 was 150 mg twice daily in patients with non-valvular AF with a reduced dose of 75 mg twice daily for those with mild renal impairment (creatinine clearance of 15–30 ml/min). There are no dosing recommendations for patients with a creatinine clearance <15 ml/min or those undergoing dialysis. In addition to the superiority of dabigatran (150 mg twice daily) over warfarin for treatment of stroke and systemic embolism, another major advantage is that there is no need for international normalisation ratio (INR) monitoring. However, disadvantages include the lack of a specific antidote (its half-life is 12–17 h) and a slightly increased risk of non-haemor-

rhagic side effects, including dyspepsia. How this promising new oral anticoagulant drug will be incorporated into current local practices around the world will require future evaluation and consideration. For example, there may be little to be gained from switching patients already receiving warfarin and with excellent INR control to dabigatran, while patients with poor INR control or those who have newly started oral anticoagulation may derive greater benefit. Local standards of care for anticoagulation control and follow-up may also be an important consideration, as concluded in a subanalysis of the RE-LY study, in which the investigators found that sites with poor INR control and greater bleeding from warfarin may receive greater benefit from dabigatran 150 mg twice daily.²⁶ Other substudies following on from the original RE-LY trial have shown that the benefits of dabigatran are similar between patients who have never received a vitamin K antagonist (VKA-naïve patients) and VKA-experienced patients,²⁷ and that dabigatran can be used as a safe alternative to warfarin in patients requiring cardioversion.²⁸

In the ACTIVE A study, the ACTIVE (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) investigators evaluated whether the addition of clopidogrel to aspirin would reduce the risk of vascular events compared with aspirin alone in patients for whom a VKA was considered unsuitable.²⁹ The ACTIVE W trial had previously demonstrated that the combination of aspirin and clopidogrel was inferior to oral anticoagulation for the prevention of vascular events in patients with AF at high risk of stroke.³⁰ In the ACTIVE A study, involving 7554 patients and a median follow-up of 3.6 years, the investigators found that the combination of both antiplatelet agents reduced the risk of major vascular events, especially stroke, compared with aspirin alone but at the price of increased risk of major haemorrhage. The clinical implications of the ACTIVE A and ACTIVE W trials are that oral anticoagulation is better than the combination of aspirin and clopidogrel in stroke prevention in patients with AF, but for patients for whom oral anticoagulation is unsuitable, the combination of antiplatelet agents is better than aspirin alone, although the risk of major haemorrhage is also greater. This reinforces the need for appropriate counselling and risk stratification of patients when deciding upon the most suitable strategy to lower the risk of vascular events in patients with AF.

Another important randomised controlled clinical trial including patients for whom a VKA was not suitable involved the use of new oral direct and competitive inhibitor of factor Xa, apixaban.³¹ The AVERROES (Apixaban vs acetylsalicylic acid to prevent stroke in patients with AF who have are unsuitable for vitamin K antagonist treatment or for whom this treatment has failed) study involved the random assignment of 5599 patients with AF (involving 522 centres in 36 countries) to apixaban (5 mg twice daily) or aspirin (81–324 mg/day).³² In that study, patients with AF were aged ≥ 50 years and had to have at least one risk factor for stroke in addition to being unable to take a VKA, either because it had already been shown to be unsuitable or was deemed to

be unsuitable. The investigators found that apixaban reduced the risk of stroke or systemic embolism without significantly increasing the risk of bleeding or intracranial haemorrhage and also reduced the risk of a first hospitalisation for a cardiovascular cause.

Recent studies in the field of new mechanical approaches to stroke prevention in AF include the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF) study.³³ In this non-inferiority study, the efficacy and safety of a new percutaneous left atrial appendage (LAA) closure device was compared with warfarin treatment in 707 patients with non-valvular AF. Study participants had to have at least one risk factor for stroke (in addition to AF) and were assigned in a 2:1 ratio to receive the LAA-closure device and subsequent discontinuation of warfarin or warfarin alone (with a target INR of between 2.0 and 3.0). The LAA-closure device was successfully implanted in 88% of subjects assigned to the intervention group. After a mean follow-up of 18±10 months, the primary efficacy event rate of stroke (ischaemic or haemorrhagic) was 3.0 per 100 patient-years (95% CI 1.9 to 4.5) in the intervention group and 4.9 per 100 patient-years (95% CI 2.8 to 7.1) in the control group. Primary safety events were more common in the intervention group than in the control group, and were mainly related to periprocedural complications (pericardial effusion in 4.8%, major bleeding in 3.5% and periprocedural ischaemic stroke in 1.1%). This important study demonstrates that the Watchman (Atritech, Plymouth, Minnesota, USA) LAA-closure device may provide an alternative strategy to oral anticoagulation for the prevention of stroke in patients at high risk with non-valvular AF and at high thromboembolic risk, although the trade-off is an increased risk of periprocedural complications related to device implantation. As with all new interventional procedures, safety of the Watchman LAA-closure device is likely to improve with increased operator experience and familiarity with the new technology.³⁴ Longer-term follow-up data with an earlier percutaneous LAA-closure device, PLAATO (percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion) system,³⁵ suggest that such devices can lower the annualised risk of stroke/TIA compared with the expected stroke/TIA risk assessed using the CHADS2 score (3.8% a year and 6.6% a year, respectively), although event rates still remain significant.³⁶

Epidemiology and genetics of AF

Epidemiological studies have shed further light on the mechanisms underlying AF and identified new risk factors. Using data from the Framingham Heart Study, investigators identified a prolonged PR interval (>200 ms) as a predictor of incident AF, pacemaker implantation and all-cause mortality in 7575 individuals (mean age 47 years; 54% women).³⁷ This study contradicts the previously held belief that first-degree heart block is benign³⁸ and raises further questions about the mechanism by which a prolonged PR interval might increase the risk of developing AF. In another study using 4764 participants from the Framingham Heart Study, a new risk score was developed aimed at predicting an individual's absolute risk for developing AF.³⁹ Age, sex,

body mass index, systolic blood pressure, treatment for hypertension, PR interval, clinically significant cardiac murmur and heart failure were all found to be associated with AF ($p < 0.05$, except body mass index $p = 0.08$). When incorporated in a risk score, the clinical model C statistic was 0.78 (95% CI 0.76 to 0.80).

In a subsequent study, the same investigators looked at the relation between a number of plasma biomarkers and incident AF using the Framingham cohort and found that B-type natriuretic peptide (BNP) was a predictor of incident AF and improved risk stratification, increasing the C statistic from 0.78 (95% CI 0.75 to 0.81) to 0.80 (95% CI 0.78 to 0.83).⁴⁰

In another community-based population study of older adults ($n = 5445$) who participated in the Cardiovascular Health Study, NT-proBNP was found to predict new-onset AF, independently of any other previously described risk factor.⁴¹ Similar findings have now been reported in a Finnish cohort.⁴² The potential role of biomarkers may extend beyond predicting incident AF—a recent study reporting that the kinetics of plasma NT-proBNP release in patients presenting acutely with AF provides a potential means of determining its time of onset and the safety of cardioversion.⁴³ There therefore appears to be a promising role for new biomarkers in predicting incident AF, which may help guide clinicians as to which individuals are most at risk of developing AF and who may benefit from prophylactic treatments. Other studies looking at population data in women have reported body-mass index⁴⁴ and birth weight⁴⁵ to be associated with incident AF. Furthermore, recent data from 34 722 participants of the Women's Health Study provided evidence that new-onset AF in initially healthy women was independently associated with all-cause and cardiovascular mortality.⁴⁶

The past 2 years have seen important advances in our understanding of the genetics and heredity of AF. Following the landmark discovery using genome-wide association studies on subjects from European and Chinese descent that two sequence variations on chromosome 4q25 are associated with an increased risk of developing AF,⁴⁷ two new AF susceptibility signals have been identified on the same chromosome.⁴⁸ A meta-analysis of four independent cohorts of European descent (the Framingham Heart Study, Rotterdam Study, Vanderbilt AF Registry and German AF Network) confirmed a significant relationship between AF and intergenic regions on chromosome 4.⁴⁹ Interestingly, genetic variants in the chromosome 4q25 region also appear to modulate the risk of AF recurrence after catheter ablation⁵⁰ and are associated with the development of AF after cardiac surgery.^{51 52} Whether genetic sequencing of chromosome 4q25 will prove useful in risk stratification for the development of AF after catheter ablation or cardiac surgery remains to be determined—at present, this remains a distinct and promising possibility. In line with the newly emerging genetic data on AF, studies on population-based cohorts have also provided evidence for a heredity component. Using data from the Framingham Heart Study, investigators found that familial AF occurred in 1185 (26.8%) and premature familial AF occurred among 351 (7.9%) participants out

of 4421 participants (11 971 examinations) during the period 1968–2007.⁵³ The association was not attenuated by adjustment for AF risk factors or reported AF-related genetic variants. Racial factors and ancestry also appear to be related to the risk of AF. Data from white and African-American subjects enrolled in the Cardiovascular Health Study (CHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study suggest that European ancestry is a risk factor for incident AF.⁵⁴

Catheter ablation of AF

In a large prospective, multicentre trial involving 19 centres, the use of catheter ablation was compared with antiarrhythmic drug treatment.⁵⁵ A total of 167 patients with paroxysmal AF for whom at least one antiarrhythmic drug had failed and who had experienced at least three AF episodes in the preceding 6 months were randomised (2:1) to undergo catheter ablation or medical treatment. After a 9 month follow-up period, the investigators found that catheter ablation resulted in a longer time to treatment failure and significantly improved quality-of-life scores. Major 30-day treatment-related adverse events occurred in five of 103 patients (4.9%) treated with catheter ablation and five of 57 patients (8.8%) treated with antiarrhythmic drugs. An improvement in the quality of life was also demonstrated in a prospective follow-up study of 502 symptomatic subjects who underwent AF ablation.⁵⁶ The improvement in quality of life was sustained at 2 years in patients with and without recurrence of AF, although the change was greatest in patients who remained free from AF and without antiarrhythmic drug treatment.

Several well-respected, high-volume centres have recently published their long-term outcomes following catheter ablation for AF. The Bordeaux group reported their 5 year follow-up data on 100 patients (86% male; age 55.7±9.6 years; 63% paroxysmal AF; 36% with structural heart disease).⁵⁷ Arrhythmia-free survival rates after a *single* catheter ablation procedure were 40%, 37% and 29% at 1, 2 and 5 years, respectively (most recurrences occurred over the first 6 months). A total of 175 procedures were performed with a median of two for each patient (51 patients underwent a second procedure and 17 a third). There were no periprocedural deaths, although major complications (cardiac tamponade requiring drainage) occurred in three patients (3%), and minor complications (arteriovenous (AV) fistula, femoral pseudoaneurysm and asymptomatic pulmonary vein stenosis) occurred in another three patients. The important point to note from this study is that even in experienced hands with a selected AF population (patients who are referred for AF ablation tend to be younger and have fewer comorbidities), there is a steady decline in arrhythmia-free survival with recurrences seen up to 5 years after ablation, although the majority occur within the first 6–12 months.

An experienced German centre also recently reported their long-term follow-up data of catheter ablation in 161 patients (75% male; age 59.8±9.7 years) with symptomatic paroxysmal AF and normal left ventricular function.⁵⁸

They found that 75 patients (46.6%) were in sinus rhythm after the initial procedure during a median follow-up period of 4.8 years (0.33 to 5.5 years). A second procedure was performed in 66 and a third procedure in 12 patients. One patient had an aspiration pneumonia that was successfully treated and two developed a sterile pericardial effusion that did not require drainage (no other procedural complications were noted). There was a low rate of progression to chronic AF during the follow-up period, which was seen in only four patients (2.5%).

A group from London, UK, similarly reported their long-term results following catheter ablation for AF in 285 patients (75% male; mean age 57 (SD 11) years; 53% paroxysmal AF; 20% with structural heart disease) undergoing a total of 530 procedures.⁵⁹ During a mean follow-up of 2.7 years (0.2 to 7.4 years), freedom from AF/atrial tachyarrhythmia was 86% for patients with paroxysmal AF and 68% for those with persistent AF. Complications included three strokes/TIAs. Late recurrence was three per 100 years of follow-up after >3 years. The investigators also found that targeting complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) during the ablation procedure improved outcome in patients with persistent AF. However, this was not seen in a randomised study performed by another group in which 119 patients with persistent AF were randomised to additional CFAE ablation following pulmonary vein isolation or no additional ablation.⁶⁰

In summary, the reports on long-term success rates following catheter ablation for AF demonstrate that the procedure is effective in a selected group of symptomatic patients with AF, although a significant proportion require more than one ablation procedure, there are risks of periprocedural complications and AF recurrence remains a possible problem, even after follow-up periods as long as 5 years. It should be noted that reported outcomes from the different centres cannot be directly compared, since there are differences in patient population (eg, percentage of patients with paroxysmal and permanent AF, patients with structural heart disease), techniques used (segmental pulmonary vein isolation vs wide area circumferential ablation), length of follow-up and methods used to detect AF recurrence.

A number of studies have been performed to search for new non-invasive parameters which may help to predict AF recurrence following catheter ablation. These factors include renal impairment,⁶¹ novel echo parameters such as the atrial electromechanical interval,⁶² atrial fibrosis assessed with echo⁶³ or MRI⁶⁴ and B-type natriuretic levels.⁶⁵

Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death

Ventricular arrhythmias after myocardial infarction

To further understand the significance of the occurrence and timing of ventricular arrhythmias in the context of primary percutaneous coronary intervention (PCI), a secondary analysis of the APEX AMI (Assessment of PEX-

elizumab in Acute Myocardial Infarction) trial was undertaken.⁶⁶ Of the 5745 patients with ST-elevation myocardial infarction presenting for primary PCI (across 296 hospitals in 17 countries), ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF) occurred in 329 (5.7%). Clinical outcomes and 90-day mortality were found to be worse in those with VT/VF than in those without. Furthermore, outcomes were worse if the VT/VF occurred late (after the end of cardiac catheterisation) rather than early (before the end of cardiac catheterisation). The occurrence of ventricular arrhythmias remained associated with a significantly increased mortality after adjustment for potential confounders, although whether they were causally related to a poorer prognosis or simply a reflection of more severe heart disease is not yet clear.

In the Occluded Artery Trial-Electrophysiological Mechanisms (OAT-EP) study, PCI to open a persistently occluded infarct-related artery after an acute myocardial infarction (AMI) phase was compared with optimal medical treatment alone to determine which strategy reduced markers of vulnerability to ventricular arrhythmias.⁶⁷ There were no significant differences in heart rate variability, time-domain signal-averaged ECG, or T-wave variability parameters (all surrogate markers of ventricular instability) between either group at 30 days and 1 year after the AMI, which is consistent with the lack of clinical benefit from PCI in stable patients after AMI with persistently occluded infarct-related arteries in the main OAT study.

The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Myocardial Infarction (CARISMA) trial was designed to investigate the incidence and prognostic significance of arrhythmias detected by an implantable cardiac monitor among patients after AMI with impaired left ventricular (LV) function.⁶⁸ A total of 297 patients (out of 5969 initially screened) who had had a recent AMI and had reduced LV ejection fraction (LVEF; $\leq 40\%$) received an implantable loop recorder within 11 ± 5 days of the AMI and were followed up every 3 months for an average of 1.9 ± 0.5 years. The investigators detected a clinically significant number of bradyarrhythmias and tachyarrhythmias in these patients (28% new-onset AF, 13% non-sustained VT, 10% high-degree AV block, 7% significant sinus bradycardia, 3% sinus arrest, 3% sustained VT and 3% VF). In particular, intermittent high-degree AV block was associated with a very high risk of cardiac death. The arrhythmogenic substrate for ventricular arrhythmias following reperfusion therapy for AMI was investigated in a study of 36 AMI survivors referred for catheter ablation of VT (13 ± 9 years after the AMI).⁶⁹ Of these, 14 patients had early reperfusion during AMI, while 22 were non-reperused. The investigators found, using detailed electroanatomical mapping, that scar size and pattern were different between VT patients with and without reperfusion during AMI, with early reperfusion and less confluent electroanatomical scar being associated with faster VTs.

Risk stratification for sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators

A continuing area of active research in ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) is in improved

methods of risk stratification and selection of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) recipients.⁷⁰ A number of non-invasive cardiovascular tests have recently been evaluated among patients with an increased risk of SCD (eg, AMI survivors and patients with coronary artery disease and cardiomyopathies) with promising results. These include T-wave alternans,^{71,72} single-photon emission CT myocardial perfusion imaging,⁷³ sympathetic nerve imaging with 123-iodine metaiodobenzylguanidine⁷⁴ and late-gadolinium enhancement on cardiac MRI.⁷⁵ In addition, plasma biomarkers, such as serum collagen levels, which reflect extracellular matrix alterations that may play a part in the generation of the arrhythmogenic substrate,⁷⁶ may have a future role in risk stratification. Genetic markers may also be relevant, as suggested by the observation from a combined population of 19 295 black and white adults from the Atherosclerosis Risk In Communities Study and the Cardiovascular Health Study that sequence variations in the nitric oxide synthase 1 adaptor protein (NOS1AP) were associated with baseline QT interval and the risk of SCD in white (but not black) US adults.^{77,78}

Another important area requiring further clarification is the optimal timing of ICD insertion among AMI survivors who are deemed to be at greatest risk of SCD. The landmark DINAMIT study (Defibrillation IN Acute Myocardial Infarction Trial), which did not show any mortality benefit from prophylactic ICD insertion in patients after AMI if the device was inserted within 40 days of the index event,⁷⁹ has been used to guide current recommendations on ICD insertion among AMI survivors. A recent secondary analysis of this trial confirmed the original findings that the reduction in sudden death in ICD patients was offset by an increase in non-arrhythmic deaths, which was greatest in those who received ICD shocks.⁸⁰

A postmortem study looking at 105 autopsy records of patients from the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction Trial) study who had died suddenly showed that recurrent myocardial infarction or cardiac rupture accounted for a high proportion of sudden death in the early period after an AMI, thereby partly explaining the lack of benefit of early ICD insertion on overall mortality.⁸¹ Arrhythmic death was more likely to occur later on (after 3 months), which is consistent with the findings of improved survival among ICD recipients from other major ICD trials in which the devices were inserted at a later stage. It should be noted, however, that 20% of sudden deaths in the first month after AMI were presumed arrhythmic as there was no specific postmortem evidence of any additional abnormality that might have caused the sudden death. A significant proportion of patients who have an AMI therefore appear to continue to die suddenly in the early postinfarction period from cardiac arrhythmias. These patients are not included in current international guidelines for ICD insertion and remain a group for which more research is required. Another group of patients who are not covered by current primary prevention ICD guidelines are those with relatively preserved LVEF after an AMI. Although these patients are at lower risk of SCD than those with poor LVEF, they represent a larger proportion of AMI survivors.

Data from a multicentre Japanese study suggest that in the era of primary PCI there is a low incidence of SCD among AMI survivors (overall mortality was 13.1% and SCD 1.2% over an average follow-up period of 4.2 years among 4122 patients).⁸² The risk was highest for those with poor LVEF (<30%), although the absolute number at risk was greatest in those with relatively preserved LVEF (>40%).

Catheter ablation of ventricular arrhythmias

The VTACH (Ventricular Tachycardia Ablation in Coronary Heart disease) study, involving 16 centres in four European countries, assessed the potential benefit of catheter ablation of VT *before* ICD implantation in patients with a history of VT, myocardial infarction and LVEF ≤50%.⁸⁴ Patients (n=110) were randomly allocated to receive catheter ablation and an ICD or an ICD alone and followed-up for a mean period of 22.5 months (SD 9.0). The investigators found that prophylactic VT ablation before ICD implantation prolonged the time to VT recurrence from 5.9 months (IQR 0.8–26.7) in the ICD only group to 18.6 months (lower quartile 2.4 months; upper quartile could not be determined) in the ablation and ICD group. Complications related to the ablation procedure occurred in two patients. This study is in accordance with an earlier prospective randomised study of 128 patients, which demonstrated that prophylactic catheter ablation of the ventricular arrhythmogenic substrate reduced the incidence of ICD therapy in patients with a history of myocardial infarction and previous ventricular arrhythmias.⁸⁵ It should be noted that VT ablation was performed in experienced centres in both these trials and that there was no significant effect of catheter ablation on overall mortality. Whether VT ablation should routinely be performed before ICD insertion for secondary prevention of SCD in stable patients with previous myocardial infarction remains to be determined.

There has been an increase in the number of publications on epicardial ablation for VT over the past few years in view of the realisation that not all VTs can be successfully eliminated by an endocardial-only approach.^{86,87} In a retrospective study of 156 epicardial ablations for VT (out of a total of 913 VT ablations) in three tertiary centres evaluating the safety and mid-term complications of epicardial VT ablation, the risk of major acute (epicardial bleeding, coronary stenosis) and delayed (pericardial inflammatory reaction, delayed tamponade, coronary occlusion) complications related to epicardial access was found to be 5% and 2%, respectively.⁸⁸ Therefore, although this technique can be effective in some cases, especially where endocardial ablation has failed, it is associated with significant morbidity and should only be performed in centres experienced with this technique.

The prognostic significance of frequent premature ventricular contractions (PVCs) and the effect of catheter ablation of these ectopics has received further attention recently. In a study of 239 asymptomatic patients with structurally normal hearts and frequent PVCs (>1000/day) from the right or left ventricular outflow tract, a significant negative correlation between PVC prevalence and δ LVEF and positive correlation with δ LV diastolic di-

ameter was observed over a 5.6 (SD 1.7)-year period.⁸⁹ In addition to PVC burden, other factors such as longer PVC duration, presence of non-sustained VT, multiform PVCs and right ventricular PVCs may be associated with a decline in LV function.^{90,91} Although it is well known that catheter ablation of frequent PVCs can improve and restore LV function in some patients, the potential benefits of ablation in patients with normal LV function have been less well studied. A prospective study of 49 patients with frequent PVCs and normal baseline LVEF demonstrated that catheter ablation can improve the subtle LV dysfunction-detected pre-ablation using speckle tracking imaging analysis.⁹² However, unanswered questions remain, including benefits of catheter ablation on hard end points (especially mortality) and when ablation should be performed (degree of PVC burden, LV function, after a trial of antiarrhythmic medication?).

Cardiac resynchronisation therapy and pacing

Two pivotal cardiac resynchronisation therapy (CRT) clinical trials have been published in the past 2 years that potentially expand the indications for CRT in patients with heart failure to those in NYHA class I and II symptoms. MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-CRT) compared the use of ICD alone with CRT-D (CRT with a defibrillator component) in patients with asymptomatic or mildly symptomatic heart failure symptoms (NYHA class I or II), LVEF ≤30% and QRS duration of ≥130 ms.⁹³ During an average follow-up of 2.4 years, fewer patients in the CRT-D group experienced the primary composite end point (all-cause mortality and heart failure) compared with the ICD group (17.2% compared with 25.3%, respectively, $p=0.001$). Although these results appear impressive at first glance, closer examination of the data reveals that the main superiority of CRT-D was in reducing the rate of hospitalisation for heart failure and that there was no significant difference in mortality between the two groups (which was 3% annually). Furthermore, the study failed to show that NYHA class I patients fulfilling the enrolment criteria benefited from CRT-D.

In RAFT (Resynchronisation-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial), CRT-D was compared with ICD alone in patients with NYHA class II or III heart failure, LVEF ≤30%, intrinsic QRS duration ≥120 ms or a paced QRS duration of ≥200 ms.⁹⁴ The investigators found that over a mean period of 40 months, the primary outcome (all-cause mortality or heart failure hospitalisation) occurred in fewer patients in the CRT-D group (33.2% compared with 40.3% in the ICD group, $p<0.001$). Unlike MADIT-CRT, RAFT demonstrated that CRT-D significantly reduced overall mortality and cardiovascular mortality compared with ICD alone, although more adverse device-related events were also seen in the CRT-D group. Possible reasons for mortality benefit seen in RAFT, but not MADIT-CRT, are that RAFT included patients with more advanced disease (and a higher proportion with ischaemic heart disease) and follow-up was longer and more complete.

A number of subanalyses of MADIT-CRT have since been conducted to provide further information on the

findings. One subanalysis demonstrated that women experienced significantly greater reductions in all-cause mortality and heart failure than men, which was accompanied by greater echo evidence of reverse cardiac remodelling.⁹⁵ Another subanalysis looking specifically at the echo parameters and performance between the two groups found that CRT significantly improved cardiac size and performance compared with the ICD-only strategy, which probably accounted for the outcomes benefit in the CRT-D group.⁹⁶ Other studies have also provided additional echo evidence that CRT in mild heart failure (NYHA class I/II) results in major structural and functional reverse remodelling which may prevent disease progression.^{97,98} The PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) study explored whether biventricular pacing was better than right ventricular (RV) apical pacing in preventing adverse cardiac remodelling in patients with bradycardia and *normal* ventricular function at baseline.⁹⁹ In this small randomised study of 177 patients followed up over a 12-month period, the investigators found that the mean LVEF was significantly lower in the RV-pacing group than in the biventricular-pacing group ($54.8 \pm 9.1\%$ vs $62.2 \pm 7.0\%$, $p < 0.001$), with an absolute difference of 7.4% points. However, the beneficial effects of biventricular pacing on echo parameters in this group of patients were not accompanied by any clinical benefit.

Other important and continuing areas of investigation in the field of CRT include how best to select candidates who are most likely to respond to CRT and how to optimise response. Parameters that have recently been studied to improve patient selection include QRS morphology in MADIT-CRT (left bundle branch block (LBBB), rather than non-LBBB, patterns appears to be the predominant morphology—that is, related to response),¹⁰⁰ baseline LV radial dyssynchrony, discordant LV lead position, and myocardial scar in the region of the LV pacing lead,¹⁰¹ and pre-pacing systolic dyssynchrony measured by tissue Doppler imaging velocity.¹⁰² Consistent with existing knowledge, LV lead positioning has been reconfirmed to be important in MADIT-CRT patients¹⁰³ and patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy.¹⁰⁴ The prospective, randomised SMART-AV (SmartDelay determined AV optimisation: a comparison with other AV delay methods used in CRT) study compared three different methods of AV optimisation (fixed empirical AV delay of 120 ms, echo-optimised AV delay, or AV optimisation with an ECG-based algorithm) in 980 patients with a CRT device to determine if any method was superior.¹⁰⁵ The study found that neither echo- or ECG-based AV optimisation was better than a fixed AV delay of 120 ms and therefore concluded that the routine use of AV optimisation techniques was not indicated. However, the data did not exclude the possibility that AV optimisation might have a role in selected patients who do not respond to CRT with empirical settings.

The potentially deleterious effects of chronic RV pacing on cardiac function were re-examined in 103 patients with isolated congenital AV block. Long-term pacing was not found to be associated with the development of heart failure or deterioration of ventricular function in patients who were negative for antinuclear antibody, although patients who tested positive for the antibody were more

likely to develop heart failure.¹⁰⁶ Pacing in hypertrophic cardiomyopathy was also recently re-examined in a single-centre study, which found some evidence of benefit from dual chamber pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy with NYHA III–IV symptoms, rest gradients of >50 mm Hg and who were refractory to other drugs, after follow-up periods of up to 10 years.¹⁰⁷ Another group of patients in whom the role of pacing has remained controversial are those with carotid sinus hypersensitivity (CSH) with syncope. In a double-blind, placebo-controlled, crossover study, 34 patients (aged >55 years) with CSH and more than three unexplained falls in the preceding 6 months were randomised to receive a dual-chamber pacemaker with rate-drop response programming which was switched on or off.¹⁰⁸ The investigators found that the pacing intervention had no effect on the number of falls and concluded that the role of pacing for this group of patients remains controversial. A similar conclusion was reached in a multicentre study of 141 patients (mean age 78 years) with cardioinhibitory CSH.¹⁰⁹

Inherited arrhythmogenic diseases

Major advances have been made in our understanding of the basic mechanisms, genetics and clinical features of the inherited arrhythmogenic diseases (IADs) over the past 2 years. Since these cannot all be covered in this short overview, only some of the major studies with important implications for general cardiologists will be mentioned. The rapid expansion in our knowledge of the genetic basis of the IADs and rise in commercially available clinical genetic services has brought with it an additional dimension to how we manage these conditions. The reader is referred to a number of useful recently published reviews that examine these issues in more detail.^{110–112}

SCD without morphological evidence of heart disease accounted for 23% of cases in a recent pathological study of UK athletes.¹¹³ Potential causes of unexplained cardiac arrest were systematically evaluated in a prospective study involving 63 patients in nine centres across Canada.¹¹⁴ The tests, which included cardiac MRI, signal-averaged ECG, exercise testing, drug challenge and selective electrophysiology (EP) testing, resulted in a specific diagnosis (IAD, early repolarisation, coronary spasm and myocarditis) in 35 patients (56%). The remaining 28 patients were considered to have idiopathic VF. Subsequent genetic testing performed in 19 patients found evidence of causative mutations in nine (47%) of these. Family screening of 64 family members of the nine patients with causative mutations led to the discovery of mutations in 15 individuals (23%), who were subsequently treated. This study provides evidence that targeted genetic testing may play a part in helping to diagnose genetically mediated arrhythmia syndromes, which may result in successful family screening.

An important study that investigated the presence of genetic factors or modifiers that could partly explain the phenomenon of incomplete penetrance seen in congenital long QT syndrome (LQTS) identified the nitric oxide synthase 1 adaptor protein (NOS1AP) as one such candi-

date.¹¹⁵ This protein was chosen on the basis of previous studies that showed an association between genetic variants of NOS1AP and small quantitative increases in the QT interval and an increased risk of death in a general population.^{77, 116} In the study involving a South African LQTS population (500 subjects, 205 mutation carriers), NOS1AP variants were found to be significantly associated with the occurrence of symptoms, clinical severity (including cardiac arrest and SCD) and a greater likelihood of having a QT interval in the top 40% of values among all mutation carriers. In another study involving 901 patients enrolled in a prospective LQTS registry, three NOS1AP marker single nucleotide polymorphisms (SNPs rs4657139, rs16847548 and rs10494366) were genotyped to assess the effect of variant alleles on QTc and on the incidence of cardiac events.¹¹⁷ The investigators found that variant alleles tagged by SNPs rs4657139 and rs16847548 were associated with an average QTc prolongation of 7 and 8 ms, respectively, whereas rs4657139 and rs10494366 were associated with an increased incidence of cardiac events. Furthermore, the rs10494366 minor allele was an independent prognostic marker among patients with QTc <500 ms, but not in the entire cohort. These two studies demonstrate that genetic testing for variants in the NOS1AP and tagged SNPs may be clinically useful for risk stratification of patients with congenital LQTS and potentially guide the choice of therapeutic strategies.

The FINGER (France, Italy, Netherlands, Germany) registry, one of the largest series on patients with Brugada syndrome (BrS) so far, involved 1029 consecutive individuals (745 men; 72%) with BrS (with a spontaneous or drug-induced type I ECG) who were followed up for a median period of 31.9 months.¹¹⁸ The cardiac event rate per year was 7.7% in patients with aborted SCD, 1.9% in patients with syncope and 0.5% in asymptomatic patients. This study provides important information that the event rate among asymptomatic patients with a Brugada ECG (which comprised 64% of subjects in the registry) is low. In addition, symptoms and a spontaneous type 1 ECG were predictors of arrhythmic events, whereas gender, familial history of SCD, inducibility of VTs during an EP study and the presence of an SCN5A mutation were *not* predictive of arrhythmic events.

In an interesting mechanistic study of BrS, *in vivo* high-density mapping using non-contact mapping array was performed in the right ventricle of 18 patients with BrS and 20 controls.¹¹⁹ The investigators identified marked regional endocardial conduction delay and heterogeneities in repolarisation in patients with BrS and proposed that the slow-conduction zones may have a role in the initiation and maintenance of ventricular arrhythmias.

In line with these findings, an outstanding study was subsequently performed in which nine symptomatic patients with BrS who had recurrent VF episodes underwent endocardial and epicardial mapping of the right ventricle. Ablation at unique abnormal low voltage sites (clustering exclusively in the anterior aspect of the RVOT epicardium) rendered VT/VF non-inducible in seven of the nine patients, with no recurrence of ventricular arrhythmias in all patients over a follow-up period of

20±6 months. Interestingly, normalisation of the Brugada ECG pattern was seen in eight patients after ablation. This important proof-of-concept study lends further support to the notion that the underlying EP mechanism in patients with BrS is delayed depolarisation in the RV outflow tract (specifically over the anterior epicardial region) and demonstrates for the first time that substrate modification may be an effective strategy in patients with symptomatic BrS with recurrent VF episodes.

Flecainide has recently emerged as a promising new treatment for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). In a mouse model of CPVT, flecainide was found to prevent arrhythmias by inhibiting cardiac ryanodine receptor-mediated calcium release.¹²⁰ In the same publication, flecainide also completely prevented CPVT in two patients who had remained highly symptomatic with conventional drug treatment. In a clinical study of 33 patients who had received flecainide because of exercised-induced ventricular arrhythmias despite conventional treatment, flecainide was found to either partially or completely reduce the arrhythmias in 76% of cases.¹²¹

References

- 1 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9.
- 2 Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–17.
- 3 Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–38.
- 4 Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:24–9.
- 5 Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999;100:2276–81.
- 6 Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
- 7 Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, et al. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717–21.
- 8 Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87.
- 9 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- 10 Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104–23.
- 11 Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalisation or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174–80.
- 12 Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011;107:1019–22.

- 13 Fedida D, Orth PM, Chen JY, et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1227–38.
- 14 Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, et al. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095–101.
- 15 Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313–21.
- 16 Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95:924–30.
- 17 Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–73.
- 18 Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation* 2007;116:2101–9.
- 19 Ramadeen A, Laurent G, dos Santos CC, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010;7:520–8.
- 20 Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009;120:2315–21.
- 21 Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363–72.
- 22 Bianconi L, Calo L, Mennuni M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174–81.
- 23 Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46–53.
- 24 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- 25 Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:1144–50.
- 26 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–83.
- 27 Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246–53.
- 28 Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–6.
- 29 Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78.
- 30 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;367:1903–12.
- 31 Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523–32.
- 32 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
- 33 Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42.
- 34 Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417–24.
- 35 Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9–14.
- 36 Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:594–600.
- 37 Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:2571–7.
- 38 Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, et al. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med* 1986;315:1183–7.
- 39 Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739–45.
- 40 Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 2010;121:200–7.
- 41 Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768–74.
- 42 Kurl S, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H, et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic peptides predict the risk of stroke and atrial fibrillation in men. *Heart* 2009;95:1067–71.
- 43 Devereux S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Short-term fluctuations of plasma NT-proBNP levels in patients with new-onset atrial fibrillation: a way to assess time of onset? *Heart* 2010;96:1033–6.
- 44 Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–27.
- 45 Conen D, Tedrow UB, Cook NR, et al. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:764–70.
- 46 Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080–7.
- 47 Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353–7.
- 48 Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation* 2010;122:976–84.
- 49 Kaab S, Darbar D, van NC, et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2009;30:813–19.
- 50 Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:747–53.
- 51 Body SC, Collard CD, Shernan SK, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:499–506.
- 52 Virani SS, Brautbar A, Lee VV, et al. Usefulness of single nucleotide polymorphism in chromosome 4q25 to predict in-hospital and long-term development of atrial fibrillation and survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2011;107:1504–9.
- 53 Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2010;304:2263–9.

- 54 Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation* 2010;122:2009–15.
- 55 Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–40.
- 56 Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2308–16.
- 57 Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160–6.
- 58 Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368–77.
- 59 Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. Long-term efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation: impact of additional targeting of fractionated electrograms. *Heart* 2010;96:1372–8.
- 60 Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:782–9.
- 61 Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, et al. Relationship between renal function and the risk of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation. *Heart* 2011;97:137–42.
- 62 Chao TF, Sung SH, Wang KL, et al. Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 2011;97:225–30.
- 63 DW Den Uijl, V Delgado, M Bertini, et al. Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart*. Published Online First: 25 February 2011. doi:10.1136/hrt.2010.215335
- 64 Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, et al. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2010;160:877–84.
- 65 Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia after successful ablation of lone atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2077–82.
- 66 Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009;301:1779–89.
- 67 Rashba EJ, Lamas GA, Couderc JP, et al. Electrophysiological effects of late percutaneous coronary intervention for infarct-related coronary artery occlusion: the Occluded Artery Trial-Electrophysiological Mechanisms (OAT-EP). *Circulation* 2009;119:779–87.
- 68 Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122:1258–64.
- 69 Wijnmaalen AP, Schalij MJ, von der Thülen JH, et al. Early reperfusion during acute myocardial infarction affects ventricular tachycardia characteristics and the chronic electroanatomic and histological substrate. *Circulation* 2010;121:1887–95.
- 70 Liew R. Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1086–94.
- 71 Slawnych MP, Nieminen T, Kahonen M, et al. Post-exercise assessment of cardiac repolarization alternans in patients with coronary artery disease using the modified moving average method. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1130–7.
- 72 Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471–9.
- 73 Piccini JP, Starr AZ, Horton JR, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary disease and left ventricular ejection fraction >35%. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:206–14.
- 74 Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769–77.
- 75 Iles L, Pfluger H, Lefkowitz L, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:821–8.
- 76 Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2753–9.
- 77 Kao WH, Arking DE, Post W, et al. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation* 2009;119:940–51.
- 78 Arking DE, Khera A, Xing C, et al. Multiple independent genetic factors at NOS1AP modulate the QT interval in a multi-ethnic population. *PLoS One* 2009;4:e4333.
- 79 Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–8.
- 80 Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation* 2010;122:2645–52.
- 81 Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;122:597–602.
- 82 Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart* 2009;95:216–20.
- 83 Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–36.
- 84 Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:31–40.
- 85 Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657–65.
- 86 Schmidt B, Chun KR, Baensch D, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm* 2010;7:1746–52.
- 87 Cano O, Hutchinson M, Lin D, et al. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:799–808.
- 88 Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation: a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2366–72.
- 89 Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230–7.
- 90 FD Munoz, FF Syed, A Noheria, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Published Online First: 18 February 2011. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x.
- 91 Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:663–8.
- 92 Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contrac-

- tions and preserved ejection fraction. *Heart* 2010;96:1275–80.
- 93 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
 - 94 Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
 - 95 Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:813–20.
 - 96 Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985–92.
 - 97 Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–46.
 - 98 St John SM, Ghio S, Plappert T, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009;120:1858–65.
 - 99 Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–34.
 - 100 Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–72.
 - 101 Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70–8.
 - 102 Zhang Q, van Bommel RJ, Fung JW, et al. Tissue Doppler velocity is superior to strain imaging in predicting long-term cardiovascular events after cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2009;95:1085–90.
 - 103 Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159–66.
 - 104 Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:566–75.
 - 105 Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660–8.
 - 106 Sagar S, Shen WK, Asirvatham SJ, et al. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation* 2010;121:1698–705.
 - 107 Galve E, Sambola A, Saldana G, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart* 2010;96:352–6.
 - 108 Parry SW, Steen N, Bexton RS, et al. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart* 2009;95:405–9.
 - 109 Ryan DJ, Nick S, Colette SM, et al. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart* 2010;96:347–51.
 - 110 Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation* 2011;123:1021–37.
 - 111 Brugada R. Sudden death: managing the family, the role of genetics. *Heart* 2011;97:676–81.
 - 112 Bastiaenen R, Behr ER. Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart* 2011;97:1365–72.
 - 113 de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, et al. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 2009;95:1409–14.
 - 114 Kohn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278–85.
 - 115 Crotti L, Monti MC, Insolia R, et al. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1657–63.
 - 116 Arking DE, Pfeufer A, Post W, et al. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat Genet* 2006;38:644–51.
 - 117 Tomas M, Napolitano C, De GL, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2745–52.
 - 118 Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635–43.
 - 119 Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, et al. High-density substrate mapping in Brugada syndrome: combined role of conduction and repolarization heterogeneities in arrhythmogenesis. *Circulation* 2009;120:106–4.
 - 120 Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380–3.
 - 121 van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244–54.



Preporuke za dijagnostiku i lečenje sinkope (2009)

Realizovano u saradnji sa Evropskom asocijacijom za srčani ritam (EHRA), Asocijacijom za srčanu insuficijenciju (HFA), i Društvom za srčani ritam (HRS) Izvršna grupa za dijagnozu i lečenje sinkope Evropskog kardiološkog društva (ESC)



European Heart Journal (2009) 30, 2631-2671
doi:10.1093/eurheartj/ehp298

Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)

The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed in collaboration with, European Heart Rhythm Association (EHRA)¹, Heart Failure Association (HFA)², and Heart Rhythm Society (HRS)³

Endorsed by the following societies, European Society of Emergency Medicine (EuSEM)⁴, European Federation of Internal Medicine (EFIM)⁵, European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)⁶, American Geriatrics Society (AGS), European Neurological Society (ENS)⁷, European Federation of Autonomic Societies (EFAS)⁸, American Autonomic Society (AAS)⁹
Authors/Task Force Members, Angel Moya (Chairperson) (Spain)¹, Richard Sutton (Co-Chairperson) (UK)*, Fabrizio Ammirati (Italy), Jean-Jacques Blanc (France), Michele Brignole¹ (Italy), Johannes B. Dahm (Germany), Jean-Claude Deharo (France), Jacek Gajek (Poland), Knut Gjesdal² (Norway), Andrew Krahn³ (Canada), Martial Massin (Belgium), Mauro Pepi (Italy), Thomas Pezawas (Austria), Ricardo Ruiz Granell (Spain), Francois Sarasin⁴ (Switzerland), Andrea Ungar⁶ (Italy), J. Gert van Dijk⁷ (The Netherlands), Edmond P. Walma (The Netherlands), Wouter Wieling (The Netherlands)
External Contributors, Haruhiko Abe (Japan), David G. Benditt (USA), Wyatt W. Decker (USA), Blair P. Grubb (USA), Horacio Kaufmann⁹ (USA), Carlos Morillo (Canada), Brian Olshansky (USA), Steve W. Parry (UK), Robert Sheldon (Canada), Win K. Shen (USA)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Alec Vahanian (Chairperson) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Jeroen Bax (The Netherlands), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Ireland), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Panos Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic)

Document Reviewers, Angelo Auricchio (CPG Review Coordinator) (Switzerland), Esmeray Acarturk (Turkey), Felicità Andreotti (Italy), Riccardo Asteggiano (Italy), Urs Bauersfeld (Switzerland), Abdelouahab Bellou⁴ (France), Athanase Benetos⁶ (France), Johan Brandt (Sweden), Mina K. Chung³ (USA), Pietro Cortelli⁸ (Italy), Antoine Da Costa (France), Fabrice Extramiana (France), Jose Ferro⁷ (Portugal), Bulent Gorenek (Turkey), Antti Hedman (Finland), Rafael Hirsch (Israel), Gabriela Kaliska (Slovak Republic), Rose Anne Kenny⁶ (Ireland), Keld Per Kjeldsen (Denmark), Rachel Lampert³ (USA), Henning Molgard (Denmark), Rain Paju (Estonia), Aras Puodziukynas (Lithuania), Antonio Raviele (Italy), Pilar Roman⁵ (Spain), Martin Scherer (Germany), Ronald Schondorf⁹ (Canada), Rosa Sicari (Italy), Peter Vanbrabant⁴ (Belgium), Christian Wolpert¹ (Germany), Jose Luis Zamorano (Spain)

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

* Corresponding authors: Angel Moya (Chairperson), Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2746166, Fax: +34 93 2746002, Email: amoya@comb.cat, Richard Sutton (UK) (Co-Chairperson), Imperial College, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2 1NY, UK. Tel: +44 20 79351011, Fax: +44 20 79356718, Email: r.sutton@imperial.ac.uk

Sadržaj

Uvod

Prvi deo – Definicija, klasifikacija, patofiziologija, epidemiologija, prognoza, uticaj na kvalitet života i ekonomska pitanja.

1.1 Definicija

1.2 Klasifikacija i patofiziologija

1.2.1 Sinkopa u širem smislu tranzitornog gubitka svesti (stvarna ili ne)

1.2.2 Klasifikacija i patofiziologija sinkope

1.2.2.1 Refleksna sinkopa (neuralnog porekla)

1.2.2.2 Ortostatska hipotenzija i sindrom

ortostatske intolerancije

1.2.2.3 Kardijalna sinkopa (kardiovaskularna)

1.3. Epidemiologija

1.3.1 Prevalenca sinkope u opštoj populaciji

1.3.2 Upućivanje pacijenata iz opšte populacije na kliničko ispitivanje

1.3.3 Prevalenca uzroka sinkope

1.4 Prognoza

1.4.1 Rizik od smrti i po život opasnih događaja

1.4.2 Ponavljane sinkope i rizik od fizičkog povređivanja

1.5 Uticaj na kvalitet života

1.6 Ekonomski problemi

Drugi deo – Inicijalna evaluacija, dijagnostikovanje, stratifikacija rizika

2.1 Inicijalna evaluacija

2.1.1 Dijagnoza sinkope

2.1.2 Etiološka dijagnoza

2.1.3 Stratifikacija rizika

2.2 Dijagnostički testovi

2.2.1 Masaža karotidnog sinusa

2.2.2 Test ortostaze

2.2.2.1 Aktivno stajanje

2.2.2.2 Tilt test

2.2.3 Elektrokardiografski monitoring (neinvazivni i invazivni)

2.2.3.1 Intrahospitalni monitoring

2.2.3.2 Holter monitoring EKG-a

2.2.3.3 Prospektivni spoljni event recorder

2.2.3.4 Spoljni loop recorder

2.2.3.5 Implatabilni loop recorder (ILR)

2.2.3.6 Telemetrija na daljinu (od kuće)

2.2.3.7 Klasifikacija elektrokardiografskih zapisa

2.2.3.8 Elektrokardiografski monitoring kod bolesnika sa sinkopom – mesto primene

2.2.4 Elektrofiziološko ispitivanje

2.2.4.1 Suspektna inetrmitentna bradikardija

2.2.4.2 Sinkopa kod pacijenata sa blokom grane (preteći AV blok visokog stepena)

2.2.4.3 Suspektna tahikardija

2.2.5 Test adenoazin trifosfatom (ATP)

2.2.6 Elektrokardiografija i druge tehnike

2.2.7 Test opterećenjem

2.2.8 Kateterizacija srca

2.2.9 Psihijatrijska evaluacija

2.2.10 Neurološka evaluacija

2.2.10.1 Klinički poremećaji

2.2.10.2 Neurološki testovi

Treći deo – Lečenje

3.1 Lečenje refleksne sinkope i ortostatske intolerancije

3.1.1 Refleksna sinkopa

3.1.1.1 Terapijske opcije

3.1.1.2 Posebna stanja

3.1.2 Ortostatska hipotenzija i sindromi ortostatske intolerancije

3.2 Poremećaji srčanog ritma kao primarni uzrok

3.2.1 Disfunkcija sinusnog čvora

3.2.2 Bolest atrio-ventrikularnog sprovodnog sistema

3.2.3 Paroksizmalne supraventrikularne i komorske tahikardije

3.2.4 Disfunkcija implantabilnih uređaja

3.3 Sinkopa kao posledica strukturne bolesti srca ili kardiovaskularne bolesti

3.4 Sinkope nepoznatog uzroka kod bolesnika sa visokim rizikom za naprasnu srčanu smrt

3.4.1 Ishemijska i neishemijska kardiomiopatija

3.4.2 Hipertrofična kardiomiopatija

3.4.3 Aritmogeni displazija desne komore

3.4.4 Bolesnici sa primarno električnom bolešću srca

Četvrti deo – Specijalna pitanja

(Posebni klinički problemi)

4.1 Sinkopa kod starih

4.2 Sinkopa kod pedijatrijskih bolesnika

4.3 Sinkopa i vožnja

Peti deo – Organizacioni aspekti

5.1 Zbrinjavanje sinkope u okviru opšte prakse

5.2 Zbrinjavanje sinkope u službi urgentne medicine

5.3 Jedinice za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope

5.3.1 Postojeći modeli jedinica za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope

5.3.2 Preporučeni model

Uvod

Prve preporuke za dijagnostiku i lečenje sinkopa Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology – ESC) objavljene su 2001. godine, a 2004. godine objavljena je njihova revizija. Marta 2008. godine Komitet za implementaciju smatrao je da postoji dovoljno novih podataka koji bi opravdali publikovanje novih preporuka.

Postoje dva glavna aspekta ovih preporuka koja ih razlikuju od prethodnih.

Prvi aspekt je naglasak na konceptu da postoje dva različita razloga za evaluaciju pacijenata sa sinkopom: jedan je otkrivanje tačnog mehanizma sinkope u cilju adekvatnog lečenja, a drugi je određivanje specifičnog rizika za samog bolesnika koji često zavisi od bolesti koja se nalazi u osnovi, ali ne i od mehanizma sinkope.

Drugi aspekt ovih preporuka je da su načinjene kao sveobuhvatni dokument namenjen ne samo kardiolozi-ma, već svim lekarima koji su zainteresovani za ovu oblast.

Da bi se ostvario ovaj cilj bila je neophodna saradnja većeg broja stručnjaka iz različitih oblasti osim kardiologije: neurologije, poremećaj autonomnog nervnog sistema, interne medicine, urgentne medicine, gerijatrije i opšte medicine. U ovom projektu je učestvovalo 76 specijalista iz različitih oblasti.

Najvažnije izmene u odnosu na prethodne preporuke su:

- ažuriranje sinkopa obuhvatajući širi aspekt tranzitornog gubitka svesti;
- novi epidemiološki podaci;
- nov dijagnostički pristup sa fokusom na stratifikaciju rizika od iznenadne srčane smrti (SCD) i kardiovaskularnog događaja, uključujući i preporuke za lečenje pacijenata sa sinkopom nepoznate etiologije kod kojih postoji povećan rizik;
- naglasak na povećanju udela dijagnostičke strategije zasnovane na produženom monitoringu nasuprot konvencionalnoj strategiji zasnovanoj na laboratorijskim testovima;
- ažuriranje terapije zasnovane na dokazima (evidence-based therapy).

Literatura o proučavanju etiologije i terapiji sinkopa većim delom se sastoji od serija slučajeva, kohortnih studija ili retrospektivnih analiza već postojećih podataka. Uticaj ovakvih pristupa na odabir terapije i redukovanje ponavljanja sinkopa je teško razlučiti bez randomizovanih i „slepih“ studija. Iz ovih razloga radna grupa je izvršila kompletnu reviziju literature o dijagnostičkim testovima, ali nisu korišćeni unapred definisani kriterijumi za odabir publikacija koje će biti uzete u obzir. Ova radna grupa je uočila da za pojedine preporuke koje se odnose na dijagnostičke postupke nikada nisu sprovedena kontrolisana istraživanja. Shodno tome, neke od ovih preporuka su zasnovane na kratkim opservacionim studijama, prihvaćenoj kliničkoj praksi, konsenzusu eksperata i ponekad zdravom razumu. U tim slučajevima, prema aktuelnom formatu preporuka, dodeljen je nivo dokaza C.

Tabela I: Klasa preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određen tretman ili procedura delotvoran, koristan i efikasan.
Klasa II	Postoje konfliktne dokazi i/ili različiti stavovi oko korisnosti/efikasnosti određenog tretmana ili procedure.
Klasa IIa	Najveći broj dokaza govori u prilog korisnosti/efikasnosti.
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima.
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeni tretman ili procedura nije koristan/efikasan, i u nekim slučajevima može biti štetan

Tabela II: Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz višestrukih randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza.
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

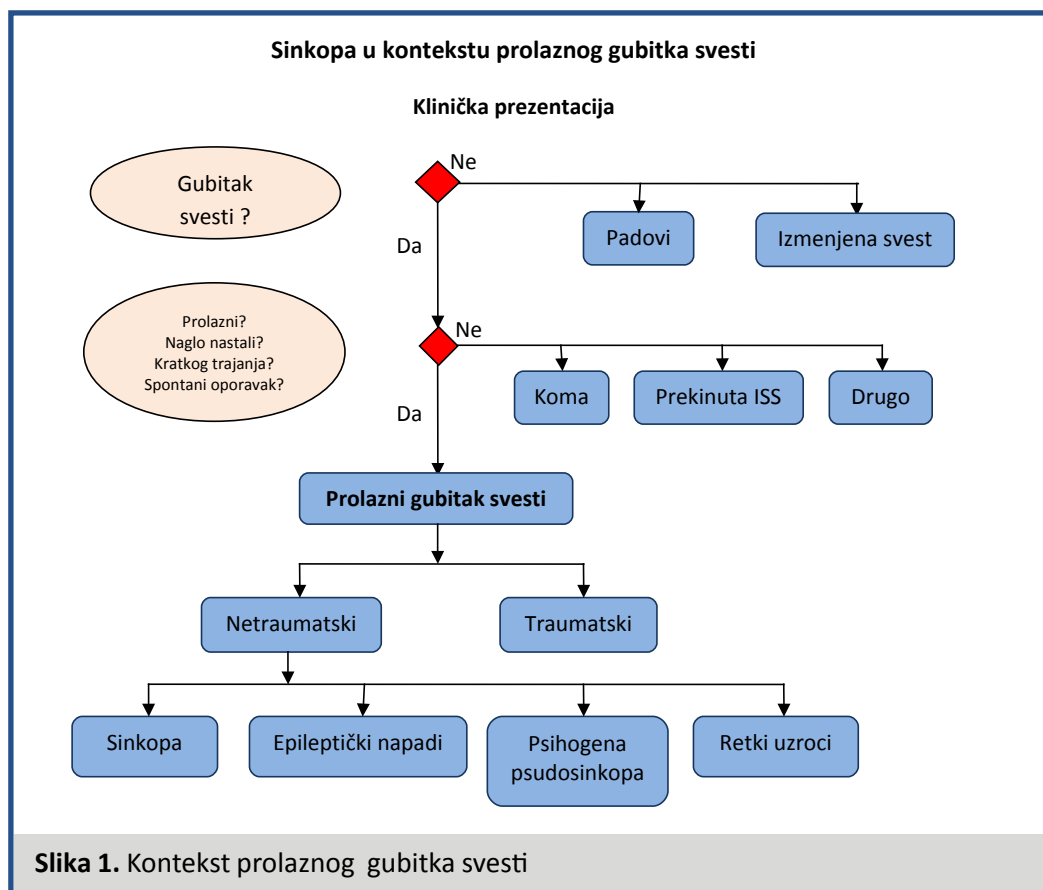
PRVI DEO – Definicija, klasifikacija, patofiziologija, epidemiologija, prognoza, uticaj na kvalitet života i ekonomska pitanja.

1.1 Definicija

Sinkopa je prolazni gubitak svesti zbog tranzitorne globalne hipoperfuzije mozga koji se karakteriše naglim nastankom, kratkim trajanjem i spontanom potpunim oporavkom.

Ova definicija sinkope se razlikuje od ostalih po tome što uzima u obzir uzrok gubitka svesti, npr. globalna hipoperfuzija mozga. Bez te dopune definicija sinkope postaje toliko široka da obuhvata i epileptične napade, kao i potres mozga. Zapravo, definicija je tada da je sinkopa prolazni gubitak svesti, termin koji bi trebalo da obuhvati sve poremećaje sa samoograničavajućim gubitkom svesti, bez obzira na mehanizam (Slika 1). Praveći razliku između sinkope i prolaznog gubitka svesti, definicija minimalizuje moguću konceptualnu i dijagnostičku zabunu. Do sada, u publikacijama, sinkopa često nije definisana, ili je definisana na različite načine. Termin sinkopa je ponekad korišćen kao sinonim za prolazni gubitak svesti, na taj način obuhvatajući i epileptične napade, pa čak i moždani udar. Na ovakve nejasnoće još uvek možemo naići u literaturi.

U nekim oblicima sinkopa može postojati prodromalni period kada se mogu javiti različiti simptomi (dezorijentisanost, prenožavanje, mučnina, slabost, poremećaji vida) koji upozoravaju da je sinkopa neminovna. Često se, međutim, gubitak svesti javlja bez prethodnog upozorenja. Tačna procena trajanja spontanijih epizoda se retko dobija. Tipična sinkopa je kratkog trajanja. Potpuni gubitak svesti kod refleksnih sinkopa je trajanja ne dužeg od 20 sekundi. Ipak, sinkope nekada mogu biti i dužeg traja-



ISS – Iznenadna srčana smrt

nja, čak i do nekoliko minuta. U takvim slučajevima diferencijalna dijagnoza između sinkope i drugih uzroka gubitka svesti je otežana. Oporavak nakon sinkope je obično praćen trenutnom obnovom odgovarajućeg ponašanja i orijentacije. Retrogradna amnezija, iako se veruje da nije česta pojava kod sinkope, češće je zastupljena nego što se mislilo, posebno kod starijih osoba. Ponekad period oporavka nakon sinkope može biti praćen iscrpljenošću.

Pridev „presinkopalni” ukazuje na simptome i znake koji se javljaju pre gubitka svesti kod sinkope; prema tome, kada se koristi u kontekstu, značenje je bukvalno i predstavlja sinonim rečima „upozorenje” i „prodromalni”. Imenica „presinkopa” se često koristi da označi stanje koje karakterišu prodromi, ali koje nije praćeno gubitkom svesti; ostaje sumnja da li su u tom slučaju mehanizmi isti kao i kod sinkope.

1.2 Klasifikacija i patofiziologija

1.2.1 Sinkopa u širem smislu tranzitornog gubitka svesti (stvarna ili ne)

Kontekst prolaznog gubitka svesti je prikazan na Slici 1. Postoje dve grane na drvetu odlučivanja, kada se radi o prepoznavanju prolaznog gubitka svesti u odnosu na druga stanja, a to je da li postoji gubitak svesti ili ne, i da li su prisutne četiri glavne odlike prolaznog gubitka svesti (prolazna, naglo nastala, kratkog trajanja, spontani oporavak).

Prolazni gubitak svesti se klasifikuje kao traumatski i netraumatski. Potres mozga obično dovodi do gubitka svesti; s obzirom na to da je prisustvo traume obično jasno, rizik zabune tokom dijagnostikovanja je ograničen.

Netraumatski prolazni gubitak svesti je klasifikovan kao: sinkopa, epileptični napadi, psihogene pseudosinkope i drugi ređi uzroci. Psihogene pseudosinkope su razmatrane na drugom mestu u ovom dokumentu. Ostali poremećaji obuhvataju one koji su retki (npr. katapleksija), ili one čija prezentacija podseća na druge oblike tranzitornog gubitka svesti samo u posebnim okolnostima (npr. prekomerna dnevna pospanost).

Tabela 3. Stanja pogrešno dijagnostikovana kao sinkopa

Poremećaji sa parcijalnim ili kompletnim gubitkom svesti, ali bez globalne cerebralne hipoperfuzije:

- Epilepsija
- Metabolički poremećaji – hipoglikemija, hipoksija, hiperventilacija sa hipokapnijom
- Intoksikacija
- Tranzitorni vertebro-bazilarni ishemijski atak

Poremećaji bez pogoršanja stanja svesti:

- Katapleksija
- Drop napadi
- Padovi
- Psihogene pseudosinkope
- Tranzitorni ishemijski atak karotidnog porekla

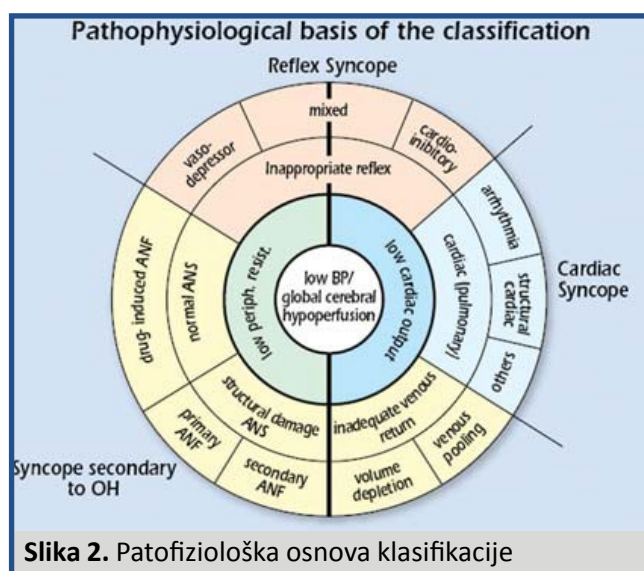
Nekoliko različitih poremećaja mogu da podsećaju na sinkope na dva načina (Tabela 3). U pojedinim poremećajima zaista postoji gubitak svesti, ali mehanizam nije globalna cerebralna hipoperfuzija. Primeri za to su: epilepsija, nekoliko metaboličkih poremećaja (uključujući hipoksiju i hipoglikemiju), intoksikacija i tranzitorni vertebro-bazilarni ishemijski atak (TIA). U drugim poremećajima, svest je samo naizgled odsutna; primeri su: kataplek-

sija, drop attacks (drop napadi), padovi, psihogene pseudosinkope i TIA karotidnog porekla. U ovim slučajevima diferencijalna dijagnoza u odnosu na sinkopu je obično očigledna, mada ponekad može biti otežana usled nedovoljno anamnestičkih podataka, prisustva karakteristika koje dovode u zabludu ili zbog zabune oko same definicije sinkope. Ova diferencijacija je od izuzetnog značaja za lekara koji se suočava sa pacijentom sa prolaznim gubitkom svesti (stvarnim ili naizgled stvarnim) koji može biti nepovezan sa smanjenom cerebralnom perfuzijom, kao što su konvulzije i/ili konverzivne reakcije.

1.2.2 Klasifikacija i patofiziologija sinkope

Tabela 4. Klasifikacija sinkope

Refleksna (neuralnog porekla) Vazovagalna: • Posredovana emocionalnim stresom: strah, bol, fobija od krvi, instrumenata • Posredovana ortostatskim stresom Situaciona: • Kašalj, kihanje • Gastrointestinalna stimulacija (gutanje, defekacija, visceralni bol) • Mikcija (postmikciona) • Posle vežbanja • Postprandijalna • Drugo (npr. smeh, sviranje duvačkih instrumenata, dizanje tegova) Sinkopa karotidnog sinusa Atipične forme (bez vidljivih trigera i/ili sa atipičnom prezentacijom)	
Sinkopa uzrokovana ortostatskom hipotenzijom Primarni autonomni poremećaji: • Čista autonomna slabost, multisistemska atrofija, Parkinsonova bolest sa autonomnom disfunkcijom, Demencija Lewyjevih tela Sekundarni autonomni poremećaji: • Dijabetes, amiloidoza, uremija, povrede kičmene moždine Lekovima uzrokovana ortostatska hipotenzija: • Alkohol, vazodilatatori, diuretici, fenotiazini, antidepresivi Gubitak volumena • Hemoragija, dijareja, povraćanje, itd	
Kardijalna (kardiovaskularna) sinkopa Aritmija kao primarni uzrok: Bradikardija: • Disfunkcija sinusnog čvora (uključujući bradikardija/tahikardija sindrom) • Bolest sprovodnog sistema srca • Disfunkcija implantiranog uređaja Tahikardija: • Supraventrikularna • Ventrikularna (idiopatska, sekundarna uzrokovana strukturnom bolešću srca ili kanalopatijama) Lekovima uzrokovana bradikardija ili tahiaritmije Strukturna bolest: Srčana: valvularna bolest, akutni infarkt/ishemija miokarda, hipertrofična kardiomiopatija, atrijski miksom, bolest perikarda/tamponada, urođene anomalije koronarnih arterija, disfunkcija veštačke valvule Drugo: plućna embolija, akutna disekcija aorte, plućna hipertenzija	



Slika 2. Patofiziološka osnova klasifikacije

Tabelom 4. su prikazani osnovni patofiziološki uzroci sinkope, grupišući poremećaje sa zajedničkom prezentacijom povezane sa različitim profilom rizika. Razlika je u patofiziološkim mehanizmima koji dovode do pada u krvnom pritisku sa posledičnim smanjenjem cerebralne perfuzije kao osnovom sinkope. Iznenadni prekid cerebralnog protoka za 6–8 s je dovoljan da izazove potpuni gubitak svesti. Iskustva sa tilt testova su pokazala da je pad sistolnog pritiska za 60 mmHg i niže povezan sa sinkopom. Sistemski krvni pritisak je determinisan srčanim outputom i perifernom vaskularnom rezistencijom, a pad jednog ili drugog može izazvati sinkopu; međutim, često je prisutna kombinacija oba mehanizma, čak iako se njihovi relativni doprinosi znatno razlikuju. Slika 2. pokazuje kako patofiziologija podupire klasifikaciju sa niskim krvnim pritiskom/globalnom cerebralnom hipoperfuzijom u centru, pored niske ili neadekvatne periferne vaskularne rezistencije i niskog srčanog outputa.

Niska ili neadekvatna periferna vaskularna rezistencija može biti uzrokovana poremećenom refleksnom aktivnošću koja je oslikana u sledećem prstenu, uzrokujući vazodilataciju i bradikardiju koje se manifestuju kao vazodepresorna, mešovita ili kardioinhibitorna refleksna sinkopa, što je prikazano u spoljnom prstenu. Drugi uzroci niske ili neadekvatne periferne vaskularne rezistencije su funkcionalna ili strukturna oštećenja autonomnog nervnog sistema (ANS) indukovana lekovima, primarnim i sekundarnim autonomnim poremećajima (u spoljašnjem prstenu). Kod poremećaja ANS, simpatički vazomotorni putevi ne mogu povećati perifernu vaskularnu rezistenciju kao odgovor na uspravan položaj. Gravitacioni stres u kombinaciji sa poremećajem ANS rezultuje stvaranje pula krvi ispod dijafragme, uzrokujući time smanjeni venski priliiv i samim tim smanjenje srčanog outputa.

Uzroci tranzitornog sniženja srčanog outputa su trostruki. Prvi je refleks koji uzrokuje bradikardiju i nalazi se u osnovi kardioinhibitornog tipa refleksne sinkope. Drugi je kardiovaskularni uzrok, posledica aritmije ili strukturne bolesti uključujući plućnu emboliju/hipertenziju. Treći je neadekvatan venski priliiv zbog neadekvatne preraspodele venske krvi ili smanjenog volumena. Ko-

načno, tri mehanizma, refleksni, ortostatska hipotenzija i kardiovaskularni su prikazani van spoljašnjeg prstena na slici 2; refleksna sinkopa i ortostatska hipotenzija predstavljaju dve osnovne patofiziološke kategorije.

1.2.2.1 Refleksna sinkopa (neuralnog porekla)

Refleksna sinkopa se tradicionalno odnosi na heterogenu grupu stanja u kojima kardiovaskularni refleksi, koji su normalno korisni u regulaciji cirkulacije, postaju intermitentno neadekvatni u odgovoru na triger, što dovodi do vazodilatacije i/ili bradikardije, a kao posledica toga javlja se pad arterijskog krvnog pritiska i pad globalne perfuzije mozga.

Refleksna sinkopa se obično klasifikuje prema eferentnom putu koji je dominantno uključen, npr. simpatički ili parasimpatički. Termin „vazodepresorni tip“ se koristi ukoliko predominira hipotenzija, usled gubitka vazokonstriktornog tonusa u uspravnom položaju. Ukoliko predominiraju bradikardija ili asistolija usvojen je termin „kardioinhibitorni tip“, a ukoliko su prisutna oba mehanizma termin „mešoviti“.

Refleksna sinkopa se može klasifikovati na osnovu trigera (aferentnog puta), tabela 4. Mora se uočiti da je ovo umnogome uprošćeno, jer mnogi mehanizmi mogu biti uključeni u kontekstu specifične situacije, kao što su mikturacine ili defekacione sinkope. Provocirajuće situacije se znatno razlikuju između pojedinih situacija. U većini slučajeva eferentni put nije snažno zavisn od prirode pokretača (npr. mikciona sinkopa i vazaovagalna sinkopa mogu se manifestovati kao sinkopa kardioinhibitornog ili vazodepresornog tipa). Poznavanje okidača je od kliničkog značaja, jer može biti instrument u postavljanju dijagnoze:

- **Vazovagalna sinkopa (VVS)**, takođe poznata kao „jednostavna vrtoglavica“, posredovana je emocionalnim ili ortostatskim stresom. Obično joj prethode prodromalni simptomi aktivacije ANS (preznojanje, mučnina, bledilo).
- **Situaciona sinkopa** se tradicionalno odnosi na refleksne sinkope u vezi sa specifičnim okolnostima. Kod mladih sportista se može javiti sinkopa nakon vežbanja kao oblik refleksne sinkope, kao i kod sredovečnih i starijih osoba, što predstavlja ranu manifestaciju disfunkcije ANS-a pre nego što dožive sinkopu usled ortostatske hipotenzije.
- **Sinkopa karotidnog sinusa** (hipersenzitivni karotidni sinus) zasluhuje posebnu pažnju. U svojim retkim spontanim oblicima trigerovala je mehaničkom manipulacijom karotidnim sinusima. U češćim oblicima ne nalaze se mehanički trigeri i dijagnostikuje se masažom karotidnog sinusa (MKS).
- **Atipična sinkopa** je oblik refleksne sinkope kod koje je postojanje trigera nesigurno ili praktično odsutno. Dijagnoza se tada zasniva manje na anamnezi, a većim delom na isključivanju drugih uzroka sinkope (odsustvo strukturne bolesti srca) i na reprodukciji sličnih simptoma tilt testom. Takve nejasne prezentacije mogu se preklapati sa drugim pojavama kod pacijenata.

Klasična forma VVS se obično javlja kod mlađih subjekata kao izolovana epizoda i jasno se razlikuje od drugih oblika sa često atipičnom prezentacijom koji su karakteristični za stariju životnu dob i često su povezani sa

kardiovaskularnim i neurološkim poremećajima, eventualno dajući sliku ortostatske i postprandijalne hipotenzije. U ovim kasnim formama, refleksna sinkopa predstavlja odraz patoloških procesa, najvećim delom povezanim sa nemogućnošću ANS-a da aktivira kompenzatorne reflekse, tako da postoji preklapanje sa poremećajima samog ANS-a.

Poređenje sa drugim stanjima koja uzrokuju sinkopu u stojećem položaju je prikazano u tabeli 5.

1.2.2.2 Ortostatska hipotenzija i sindrom ortostatske intolerancije

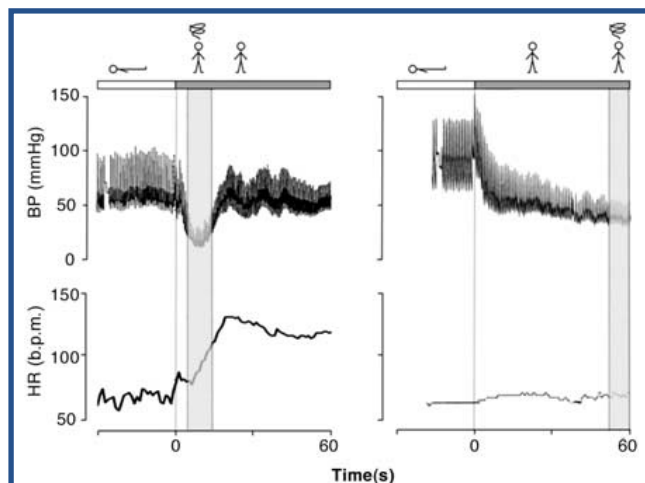
Za razliku od refleksnih sinkopa, u bolestima ANS-a simpatička eferentna aktivnost je hronično oslabljena tako da nedostaje vazokonstrikcija. Po ustajanju, krvni pritisak pada i javlja se sinkopa ili presinkopa. Ortostatska hipotenzija se definiše kao pad sistolnog krvnog pritiska nakon ustajanja. Sa striktno patofiziološke tačke gledišta ne postoji preklapanje između refleksne sinkope i poremećaja ANS-a, ali kliničke manifestacije ova dva stanja se često preklapaju, što otežava diferencijalnu dijagnozu. „Ortostatska intolerancija“ odnosi se na simptome i znake koji se javljaju prilikom zauzimanja uspravnog položaja, ali zbog cirkulatornih abnormalnosti. Sinkopa je jedan simptom, a ostali su: (1) vrtoglavica, dezorijentisanost, presinkopa, (2) slabost, malaksalost, letargija, (3) palpitacije, preznojanje, (4) poremećaji vida (zamućenje, rasvetljenje, tunnelski vid), (5) slušni poremećaji (oslabljen sluh, zujanje, pucketanje), (6) bol u vratu (potiljačna, paravertebralna regija i ramena), bol u donjem delu leđa, bol u grudima.

- **Klasična ortostatska hipotenzija** je fizikalni znak koji se definiše kao pad sistolnog krvnog pritiska za >20 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska za >10 mmHg nakon 3 min. stajanja (Slika 3), opisan kod bolesnika sa izolovanim poremećajem ANS, hipovolemijom i drugim poremećajima ANS.
- **Inicijalna ortostatska hipotenzija** se karakteriše padom u krvnom pritisku za >40 mmHg odmah po vertikalizaciji. Krvni pritisak se potom spontano i brzo vraća u normalu, tako da su simptomatski period i hipotenzija kraćeg trajanja (<30 sec) (Slika 3).
- **Odložena (progresivna) ortostatska hipotenzija** nije nepoznanica kod starijih osoba. Pripisuje se starenju i kompenzatornim mehanizmima koji su osetljivi na smanjenje preloada. Odložena hipotenzija se karakteriše sporim progresivnim padom sistolnog krvnog pritiska nakon vertikalizacije. Odsustvo refleksne bradikardije (vagus) diferencira odloženu ortostatsku hipotenziju od refleksne sinkope. Odložena ortostatska hipotenzija, međutim, može biti praćena refleksnom bradikardijom, gde je kod starijih pad u krvnom pritisku manje izražen nego kod mlađih.
- **Sindrom posturalne ortostatske tahikardije** – pojedini pacijenti, posebno mlađe žene, se žale na ortostatsku intoleranciju, ali ne na sinkopu, već na značajno povećanje srčane frekvence (za >30 /min., ili >120 /min.) ili na nestabilan krvni pritisak. Sindrom posturalne ortostatske tahikardije se često povezuje sa sindromom hroničnog umora. Ostaje da se utvrdi patofiziologija koja se nalazi u osnovi.

Tabela 5. Sindrom ortostatske intolerancije koji može uzrokovati sinkopu

Klasifikacija	Test za dijagnozu	Vreme od vertikalizacije do simptoma	Patofiziologija	Najčešći simptomi	Najčešća udružena stanja
Inicijalna OH	Beat-to beat neinvazivno merenje pritiska kod aktivnog stajanja	0-30 s	Neusklađenost između MV i SVR	Omaglica/vrtoglavica, poremećaji vida nekoliko sekundi nakon ustajanja, retko sinkopa	Mlade astenične osobe, starije osobe, lekovima indukovana (alfa-blokteri) i sindrom karotidnog sinusa
Klasična OH (klasična autonomna slabost)	Aktivno stajanje ili tilt test	30 s–3 min.	Niska SVR kod autonomne disfunkcije dovodi do stvaranja pula venske krvi/ili izraženo smanjene volumena koje nadvladava refleksno prilagođavanje	Vrtoglavica, presinkopa, slabost, malaksalost, palpitacije, poremećaji vida i sluha, retko sinkopa	Starije osobe, lekovima indukovana (bilo koji vazoaaktivni lek i diuretici)
Odložena (progresivna) OH	Aktivno stajanje ili tilt test	3–30 min.	Progresivan pad venskog punjenja: nizak MV, smanjen vazokonstriktorni kapacitet, odsustvo refleksne bradikardije	Produžen prodrom (vrtoglavica, slabost, malaksalost, palpitacije, poremećaji vida i sluha, preznojavanje, bol u donjem delu leđa, vratu ili u grudima) često praćen brzim sinkopom	Starije osobe, autonomna disfunkcija, lekovima indukovana (bilo koji vazoaaktivni lek i diuretici), pridružene bolesti
Odložena (progresivna) OH + refleksna sinkopa	Tilt test	3–45 min.	Progresivan pad venskog punjenja praćen vazovagalnom reakcijom (refleksna bradikardija i vazodilatacija)	Produžen prodrom (vrtoglavica, slabost, malaksalost, palpitacije, poremećaji vida i sluha, preznojavanje, bol u donjem delu leđa, vratu ili u grudima) uvek praćen brzim sinkopom	Starije osobe, autonomna disfunkcija, lekovima indukovana (bilo koji vazoaaktivni lek i diuretici), pridružene bolesti
Refleksna sinkopa (vazovagalna) provocirana stajanjem	Tilt test	3–45 min.	Inicijalno normalan adaptacioni refleks praćen brzim padom venskog punjenja i vazovagalnom reakcijom (refleksna bradikardija i vazodilatacija)	Jasan (klasičan) prodrom i trigeri uvek praćeni sinkopom	Mlade zdrave osobe, uglavnom ženskog pola
Sindrom posturalne ortostatske tahikardije	Tilt test	varijabilno	Nepoznata: izražena neaktivnost, neadekvatan venski priliv ili stvaranje pula venske krvi	Simptomatsko povećanje srčane frekvence i nestabilnost krvnog pritiska, bez sinkope	Mlade ženske osobe

OH – ortostatska hipotenzija, MV – minutni volumen, SVR – sistemska vaskularna rezistencija



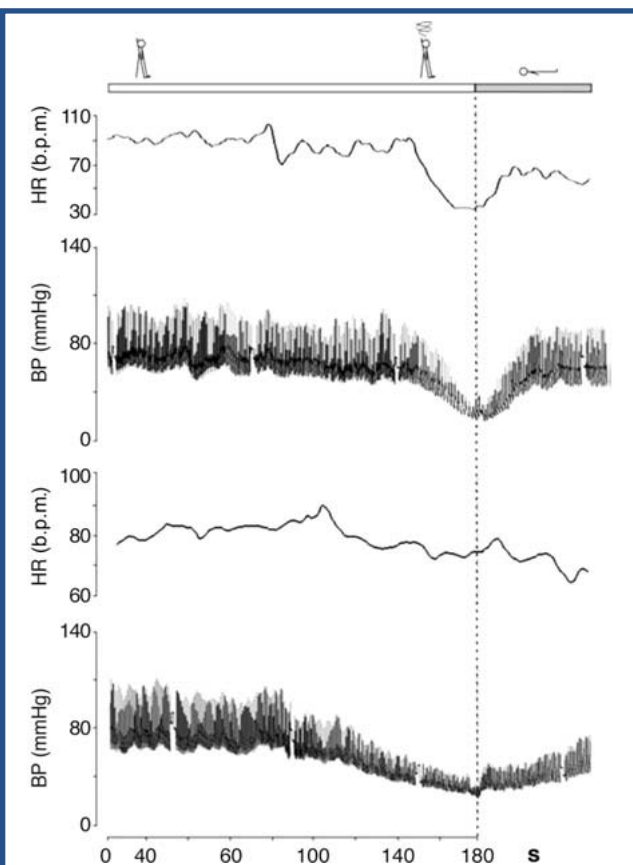
Slika 3. Slučaj „Inicijalne ortostatske hipotenzije“ (levo) i „klasične ortostatske hipotenzije“ (desno). Sa leve strane je prikazan inače zdrav 17-godišnjak koji se žali na prolaznu izraženu vrtoglavicu nakon ustajanja, zabeležen je početni pad krvnog pritiska. Najniža vrednost se beleži nakon 7–10 sekundi i praćena je oporavkom pritiska. Sa desne strane je prikazan 47-godišnji muškarac sa čistom autonomnom slabošću. Krvni pritisak počinje da pada odmah nakon uspravljanja do veoma niskih vrednosti nakon 1. minuta sa malim povećanjem srčane frekvencije i pored hipotenzije.

1.2.2.3 Kardijalna sinkopa (kardiovaskularna)

Aritmije

Poremećaji srčanog ritma su najčešći kardijalni uzroci sinkope. Oni uzrokuju hemodinamsku nestabilnost koja može dovesti do kritičnog smanjenja u srčanom outputu i cerebralnoj vaskularnoj perfuziji. Ipak, sinkopi doprinose mnogi faktori, uključujući srčanu frekvenciju, vrstu aritmije (prekomorska ili komorska), funkciju leve komore, položaj, adekvatnost vaskularnih kompenzatornih mehanizama. Drugi faktori su baroreceptorski nervni refleksi, kao i odgovor na ortostatsku hipotenziju provociranu aritmijom. Kod intrinzičke bolesti sinusnog čvora, sinoatrijalni čvor je oštećen zbog poremećenog automatizma ili sinoatrijalnog sprovođenja. U ovom slučaju javljaju se sinkope zbog dugačkih pauza u srčanom radu zbog sinusnog aresta ili sinoatrijalnog bloka i izostanka ritma izmicanja. Ove pauze se najčešće javljaju nakon iznenadnog prestanka atrijalnih tahiaritmija (brady-tachy sindrom). Kao po pravilu, teže stečene forme atrio-ventrikularnog (AV) bloka (Mobitz II, viši stepen, kompletan AV blok) dovode se u blisku vezu sa sinkopom. U ovim slučajevima srčani ritam postaje zavisen od ritma izmicanja ili pomoćnih pejsmejкера (koji je nesiguran). Sinkopa nastaje zbog odloženog uključivanja pomoćnih pejsmejkeera. Pomoćni pejsmejkeri imaju relativno nizak automatizam (25–40/min.). Bradikardija takođe produžava repolarizaciju i preidspira polimorfne ventrikularne tahikardije (VT), posebno po tipu torsade de pointes.

Sinkopa ili presinkopa se javljaju na početku paroksizmalne tahikardije, pre razvoja vaskularnih kompenzatornih mehanizama. Svest se obično oporavlja pre terminacije tahikardije. Ukoliko hemodinamska nestabilnost i dalje traje, kao posledica tahikardije, gu-



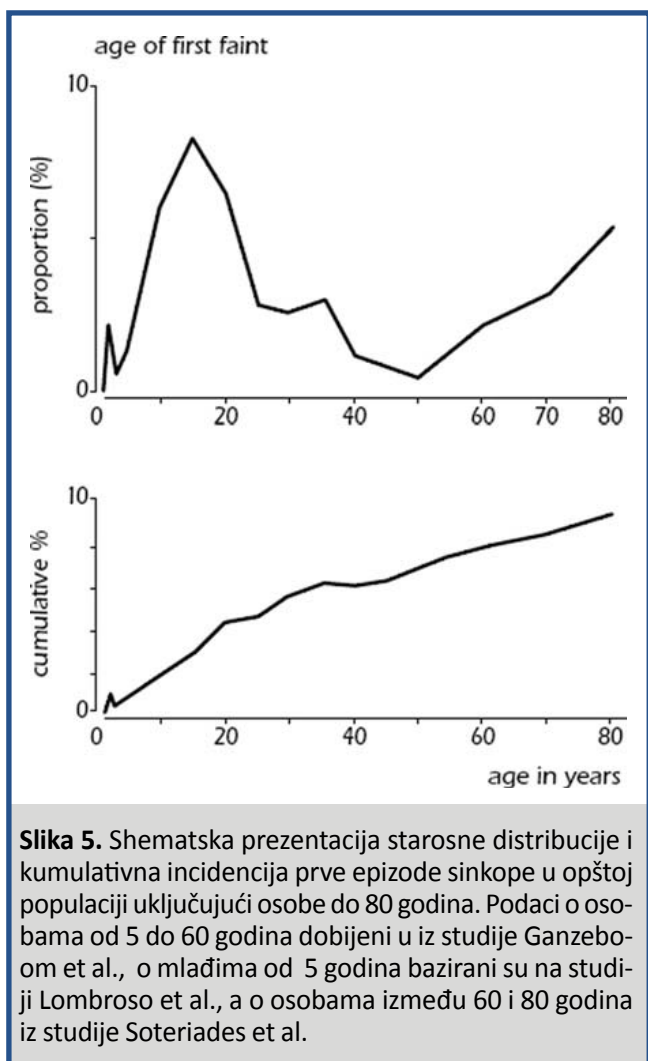
Slika 4. Refleksna sinkopa (mešovita forma) indukovana tilt testom kod 31-godišnjeg (slika gore) i 69-godišnjeg pacijenta (slika dole). Vide se tipične starosne razlike sa mnogo strmijim padom krvnog pritiska kod mladog u odnosu na starijeg pacijenta (Verheyden et al.)

bitak svesti se održava. Oporavak svesti tada nije spontan, više nije u pitanju sinkopa, već srčani zastoj.

Nekoliko vrsta lekova mogu izazvati bradi/tahiaritmije. Mnogi antiaritmici mogu indukovati bradikardiju koja nastaje kao posledica njihovog dejstva na sinusni čvor ili AV sprovođenje. Sinkopa kao posledica torsade de pointes nije retkost, posebno kod žena, indukovana prolongacijom QT intervala. Lekovi koji produžavaju QT interval pripadaju različitim kategorijama (npr. antiaritmici, vazodilatatori, psihotropni lekovi, nesedativni antihistaminici, antimikrobni lekovi, itd.). Mnogo je naučeno o kongenitalnom sindromu produženog QT intervala, na osnovu podataka prikupljenih iz internacionalnih registara. Mnogo manje je informacija o lekovima indukovanom produženom QT intervalu zbog odsustva sveobuhvatnih podataka. Samo 1% ozbiljnih neželjenih reakcija na lekove se prijavi FDA (Food and Drug Administration). Zahvaljujući širokom spektru ovih lekova i potreba za stalnim ažuriranjem, ova radna grupa preporučuje posetu sajtu www.qtdrugs.org.

Strukturna bolest srca

Strukturne kardiovaskularne bolesti mogu biti u osnovi sinkope kada potrebe cirkulacije nadmaše oštećenu sposobnost srca da poveća output. U Tabeli 4. su prikazane najčešće kardiovaskularne bolesti koje mogu uzrokovati sinkopu. Sinkopa je od velikog značaja u sta-



njima kod kojih postoji fiksna ili dinamička opstrukcija izlaznog trakta leve komore. U osnovi nesvestice se nalazi neadekvatan protok krvi kao posledica mehaničke opstrukcije. Ipak, u nekim slučajevima strukturne bolesti srca, sinkopa nije posledica samo restrikcije srčanog outputa, već može biti manifestacija neadekvatnih refleksa ili ortostatske hipotenzije. Na primer, u slučaju aortne stenoze, sinkopa nije posledica samo restrikcije srčanog outputa, već delom i neadekvatne refleksne vazodilatacije i/ili poremećaja srčanog ritma. Dalje, aritmije, posebno atrijska fibrilacija, često su značajni uzroci nesvestice, tako da je mehanizam sinkope multifaktorijsan. Prepoznati da je srčani problem u osnovi sinkope je od izuzetnog značaja radi korekcije strukturne bolesti srca, kada je to moguće.

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

1.3.1 Prevalenca sinkope u opštoj populaciji

Sinkopa je česta u opštoj populaciji i javlja se u karakterističnom uzrastu (Slika 5). Oko 1% dece ima neku formu vazovagalne sinkope. Postoji visoka prevalenca pojave prve nesvestice kod pacijenata između 10 i 30 godina starosti, sa pikom oko 15 godine života kod 47% žena i 31% muškaraca. Refleksna sinkopa je daleko najčešći uzrok. Nasuprot tome, učestalost epileptičnih napada u sličnoj starosnoj grupi je značajno manja (<1%),

Sinkope događaji/posete za 1000 pacijent-godina

Opšta populacija
18.1-39.7

Opšta praksa
9.3

Hitna služba
0.7

Slika 6. Sinkope događaji/posete za 1000 pacijent-godina u Holandiji (Ganzeboom et al.)

a sinkopa kao posledica poremećaja srčanog ritma je još ređa. U jednoj kohortnoj studiji samo 5% odraslih ima prvu sinkopu nakon 40 godine života. Većina je imala refleksno posredovane epizode kao tinejdžeri ili adolescenti. Konačno, izgleda da postoji pik kod muškaraca i žena nakon 65 godine života. U Framinghajmskoj studiji incidenca sinkope naglo raste nakon 70. godine života, sa 5.7 događaja na 1000 osoba godišnje kod muškaraca starosti 60–69 godina, na 11.1 kod muškaraca starosti 70–79 godina. Međutim, kod starijih adulta i starih osoba (>60 god.) kumulativnu incidenciju sinkope je sve teže odrediti zbog pristrasnosti u sećanju na epizode nesvestice koje su se dogodile decenijama ranije.

1.3.2 Upućivanje pacijenata iz opšte populacije na kliničko ispitivanje

Mali deo pacijenata sa sinkopom iz opšte populacije se prezentuje na kliničkom ispitivanju (Slika 6). U Framinghajmskoj studiji 44% učesnika (prosečne starosti 51 godina, opseg 20–96 godina) sa epizodom gubitka svesti prijavili su da nisu tražili medicinsku pomoć. Proporcija pacijenata koji se ne obraćaju lekaru za pomoć je mnogo veća u mlađoj populaciji.

U Holandiji prevalenca bolesnika koji se žale na nesvesticu lekaru primarne zdravstvene zaštite procenjuje se na 9.3 na 1000 poseta na godišnjem nivou. Nedavne studije prijavljuju neobično konstantnu frekvenciju sinkopa u hitnim službama.

1.3.3 Prevalenca uzroka sinkope

Prevalenca uzroka sinkope je različita u zavisnosti od kliničkog ispitivanja kojim je pacijent evaluiran (Tabela 6) i starosti pacijenta (Tabela 7). Dalje, druge razlike zavise od dijagnostičke definicije, geografskih faktora i usmeravanja od strane primarne zdravstvene zaštite, otežavajući na taj način poređenje različitih studija.

Neke od opštih zaključaka možemo istaći:

- Refleksna sinkopa je najčešći uzrok nezavisno od kliničkog ispitivanja.

Tabela 6. Učestalost uzroka sinkope u opštoj populaciji, hitnim službama i specijalizovanim kliničkim odeljenjima iz nekih skorašnjih studija

Uzorak	Izvor	Refleksna %	OH %	Srčana %	Ne-sinkopalni prolazni gubitak svesti, %	Neobjašnjena %	Napomene
Opšta populacija	Framingham studija	21	9.4	9.5	9	37	Srednje godine starosti 51±14, adolescenti isključeni. Ostali uzroci (lekovi itd.) nađeni su u 14.3 % populacije; 44 % populacije nije se javilo lekaru
Hitne službe	Ammirati	35	6	21	20	17	* Razlike u dijagnostičkim definicijama
	Sarasin	38*	24*	11	8	19	
	Blanc	48	4	10	13	24	
	Disertori	45	6	11	17	19	
	Olde Nordkamp	39	5	5	17	33	
	Opseg	35–48	4–24	5–21	8–20	17–33	
Jedinica za sinkopu	Alboni	56	2	23	1	18	Na kardiološkom odeljenju
	Chen	56	6	37	3	20	Na kardiološkom odeljenju. Ukupni procenat je >100 % zato što je 18.4 % pacijenata imalo multiple dijagnoze
	Shen	65	10	6	2	18	U hitnoj službi
	Bringole	65	10	13	6	5	Multicentrična studija sa 19 jedinica za sinkope, pacijenti upućivani iz hitnih službi, postoji standardizovani dijagnostički protokol
	Ammirati	73	1	6	2	18	Pacijenti upućivani iz dnevnih bolnica
	Opseg	56–73	1–10	6–37	1–6	5–20	

OH – ortostatska hipotenzija

Tabela 7. Učestalost uzroka sinkope u zavisnosti od godina života

Godine	Izvor	Refleksna %	OH %	Kardiovaskularna %	Ne-sinkopalni prolazni gubitak svesti, %	Neobjašnjena %	Uzorak
<40	Olde Nordkamp	51	2.5	1.1	18	27	Hitna služba i jedinica za bol u grudima
40–60	Olde Nordkamp	37	6	3	19	34	Hitna služba i jedinica za bol u grudima
<65	Del Rosso	68.5	0.5	12	-	19	Kardiološko odeljenje
>60/65	Del Rosso	52	3	34	-	11	Kardiološko odeljenje
	Ungar	62	8	11	-	14	Gerijatrijsko odeljenje
	Olde Nordkamp	25	8.5	13	12.5	41	Hitna služba i jedinica za bol u grudima
>75	Ungar	36	30	16	-	9	Gerijatrijsko odeljenje. Kod 8 % pacijenata dijagnoza je multifaktorska ili uzrokovana lekovima

OH – ortostatska hipotenzija

- Sinkopa kao posledica kardiovaskularnog oboljenja je drugi najčešći uzrok. Broj bolesnika sa kardiovaskularnim uzrokom široko varira između studija; veća učestalost se sreće u slučaju ispitivanja u hitnim službama i ispitivanjima sprovedenim na odeljenjima kardiologije.
- Kod bolesnika mlađih od 40 godina ortostatska hipotenzija je redak uzrok sinkope; ortostatska hipotenzija je česta kod starih pacijenata.
- Nesinkopalna stanja, pogrešno dijagnostikovana kao sinkopa tokom inicijalne evaluacije, najčešće se sreću u hitnim službama i odraz su multifaktorske kompleksnosti ovih bolesnika.
- Visoka stopa neobjašnjivih sinkopa u svim vrstama kliničkih ispitivanja opravdava nove strategije za evaluaciju i dijagnostiku.

Dok je kod mlađih osoba refleksna sinkopa daleko najčešći uzrok tranzitornog gubitka svesti, kod starijih su često prisutni višestruki uzroci, a anamneza i istorija bolesti su manje pouzdani nego kod mlađih.

1.4 Prognoza

Što se tiče prognoze (odnosno stratifikacije rizika) u vezi sa sinkopom, treba razmotriti dva bitna elementa: (1) rizik od smrti i po život opasnih događaja; (2) rizik od ponavljanja sinkope i fizičkih povreda.

1.4.1 Rizik od smrti i po život opasnih događaja

Strukturna bolest srca i poremećaj srčanog ritma (elektrike srca) su glavni faktori rizika za naprasnu srčanu smrt i ukupni mortalitet kod bolesnika sa sinkopom. Ortostatska hipotenzija je povezana sa dvostruko većim rizikom od smrti zbog ozbiljnosti komorbiditeta u poređenju sa opštom populacijom. Nasuprot tome, mladi pacijenti kod kojih je isključena strukturna bolest srca, kao i poremećaj srčanog ritma, a kod kojih je u pitanju refleksna sinkopa, imaju dobru prognozu. Većina smrtnih slučajeva i loših ishoda pre su povezani sa ozbiljnim oboljenjem koje se nalazi u osnovi, nego sa samom sinkopom. U pojedinim prospektivnim kohortnim studijama identifikovano je nekoliko kliničkih faktora koji mogu da predvide ishod.

1.4.2 Ponavljane sinkope i rizik od fizičkog povređivanja

U populacionim studijama jedna trećina ispitanika ima ponavljane sinkope tokom trogodišnjeg perioda praćenja. Broj sinkopa tokom života je najsnažniji prediktor recidiva sinkope. Na primer, kod pacijenata sa nesigurnom dijagnozom, niskim rizikom i starost >40 godina, istorijom jedne ili dve epizode sinkope tokom života, rizik za ponavljane sinkope je 15% i 20% nakon jedne i dve godine, respektivno, a ukoliko je bilo tri epizode sinkope, rizik za recidiv sinkope je 36% i 42% nakon jedne i dve godine, respektivno.

Psihijatrijsko oboljenje i starost <45 godina su povezani sa većom incidencom pseudosinkopa. Nasuprot tome, pol, rezultat tilt testa, težina kliničke slike, prisustvo ili odsustvo strukturne bolesti srca imaju minimalnu prediktivnu vrednost.

Veći morbiditeti, kao što su prelomi ili saobraćajne traume, sreću se kod 6% bolesnika, a manji morbiditeti, kao što su laceracije i krvni podlivi, kod 29% bolesnika. Rekurentne sinkope se javljaju kod 12% onih koji su imali frakturu ili povredu mekih tkiva. Kod bolesnika primljenih u službu urgentne medicine manje traume su registrovane kod 29.1% bolesnika, a veća trauma kod 4.7% bolesnika; najveća prevalenca je registrovana kod starih bolesnika (43%) sa sindromom karotidnog sinusa.

Morbiditet je posebno visok kod starih bolesnika, počevši od gubitka sigurnosti, depresije, straha od pada, do fraktura i posledične hospitalizacije.

1.5 Uticaj na kvalitet života

Rekurentne sinkope imaju ozbiljan uticaj na kvalitet života. Fizički nedostatak nastao zbog sinkope poredi se sa hroničnim bolestima kao što su hronični artritis, rekurentni depresivni poremećaji i terminalna bubrežna insuficijencija. Kod bolesnika sa čestim ponavljanim sinkopama procenjuje se da psihosocijalni nedostaci imaju neželjeni uticaj na 33% dnevnih aktivnosti. Sinkopa uskraćuje pokretljivost, uobičajene aktivnosti, brigu o samom sebi, a potencira depresiju, bol, nelagodnost. Izgleda da su ženski pol, veći broj komorbiditeta, brojne epizode sinkope i prisustvo presinkope povezani sa lošijim kvalitetom života. Konačno, treba naglasiti da, iako se sinkopa javlja intermitentno, strah od recidiva značajno utiče na niži kvalitet života. Iako se kvalitet života poboljša tokom vremena, on ostaje nešto niži, posebno kod starih zbog recidiva i većeg broja komorbiditeta.

1.6 EKONOMSKI PROBLEM

Dijagnostika i lečenje sinkopa su veoma skupi iz više razloga:

1. S obzirom na to da je sinkopa česta u opštoj populaciji, to neminovno dovodi do visokih direktnih kliničkih i indirektnih socijalnih troškova. Približno 1% prijema u službama hitne pomoći je zbog sinkope, a od njih 40% ostaje na bolničkom ispitivanju i lečenju. U jednoj od većih studija viđeno je da je medijana boravka u bolnici 5.5 dana. Hospitalizacija predstavlja >75% od ukupnih troškova.

2. Širok spektar poremećaja može uzrokovati sinkopu. Shodno tome, pokazalo se neefikasnim nepoštovanje publikovanih preporuka za evaluaciju bolesnika sa sinkopom. Odsustvo zlatnog standarda u postavljanju dijagnoze – testa koji je u stanju da omogući određenu, jeftinu i jednostavnu dijagnostiku, uzrokuje upotrebu različitih neadekvatnih dijagnostičkih testova („sačmarica“ pristup) što dovodi do prekomerne upotrebe medicinskih sredstava i većih troškova. Praćenjem dobro definisanog puta zbrinjavanja bolesnika sa sinkopom može se postići značajno poboljšanje na polju dijagnostike i ekonomičnosti.

Iako je poređenje troškova između različitih studija otežano zbog različite metodologije izračunavanja i razlike među sistemima zdravstvene zaštite, veruje se da su troškovi neophodni za menadžment sinkopa visoki. U

SAD procenjeni godišnji troškovi za hospitalizacije u vezi sa sinkopom su 2.4 milijarde dolara, prosečno 5400 dolara po hospitalizaciji. U Velikoj Britaniji po pacijentu se troši 611 funti, a 74% troškova se izdvaja na hospitalizacije. Za postavljanje dijagnoze kod pacijenata koji su bolnički ispitivani utroši se u proseku 1080 funti. U multicentričnoj studiji sprovedenoj u Italiji, 929 pacijenata je evaluirano prema uobičajenoj medicinskoj praksi i upoređeno sa 725 pacijenata koji su evaluirani prema stan-

dardizovanim preporukama. U prvoj grupi troškovi za postavljanje dijagnoze su iznosili 1753±2326 evra po pacijentu, sa porastom na 3506±2729 evra za hospitalizovane pacijente. Kada uporedimo ove dve grupe, grupa koja je lečena prema standardizovanim preporukama imala je 17% manje hospitalizacija, 24% manje primenjenih testova, 11% kraći boravak u bolnici. Kao posledica toga, prosečni troškovi za postavljanje dijagnoze su bili 29% niži.

Tabela 8. Stratifikacija rizika prilikom inicijalne evaluacije u prospektivnim kohortnim studijama

Studija	Faktori rizika	Skor	Ciljevi	Rezultati
S. Francisco Syncope Rule	- Abnormalan EKG - Kongestivna srčana insuficijencija - Nedostatak vazduha - Hematokrit <30 % - Sistolni pritisak <90 mmHg	Bez rizika = 0 faktora Rizik = ≥ 1 faktor	Ozbiljni neželjeni događaji u narednih 7 dana	98 % senzitivnost i 58 % specifičnost
Martin et al.	- Abnormalan EKG - Istorija komorskih aritmija - Istorija kongestivne srčane insuficijencije - Starost > 45 god.	0 do 4 (1 poen svaki faktor)	Opasne aritmije ili aritmijska smrt tokom 1-godišnjeg praćenja	0 % skor 0 5 % skor 1 16 % skor 2 27 % skor 3 ili 4
OESIL skor	- Abnormalan EKG - Kardiovaskularna bolest - Nedostatak prodroma - Starost > 65 godina	0 do 4 (1 poen svaki faktor)	Ukupna smrtnost tokom 1-godišnjeg praćenja	0 % skor 0 0.6 % skor 1 14 % skor 2 29 % skor 3 53 % skor 4
EGSYS skor	- Palpitacije pre sinkope (+4) - Abnormalan EKG i/ili srčana bolest (+3) - Sinkopa tokom napora (+3) - Sinkopa u ležećem položaju (+2) - Autonomni prodrom ^a (-1) - Predisponirajući i/ili precipitirajući faktori ^b (-1)	Zbir svih + i - poena	Ukupna smrtnost tokom 2-godišnjeg praćenja Verovatnoća kardijalne sinkope	2 % skor <3 21 % skor ≥3 2 % skor < 3 13 % skor 3 33 % skor 4 77 % skor >4

Ova tabela pokazuje nekoliko različitih studija u kojima je analiziran uticaj različitih kliničkih podataka na follow-up kod pacijenata sa sinkopom. Ukupno, prisustvo abnormalnog EKG-a, starije godine života i srčana bolest ukazuju na lošiju prognozu u 1–2 godišnjem periodu praćenja.

^aMučnina/povraćanje, ^bTopla mesta sa puno ljudi/produženo stajanje/strah-bol-emocije

DRUGI DEO – inicijalna evaluacija, dijagnostikovanje, stratifikacija rizika

2.1 Inicijalna evaluacija

Inicijalna evaluacija pacijenata sa tranzitornim gubitkom svesti se sastoji od pažljivo uzete istorije bolesti, fizikalnog nalaza, uključujući test ortostaze i elektrokardiogram. Na osnovu ovih nalaza, mogu se izvršiti dopunska ispitivanja:

- MKS kod bolesnika starijih od 40 godina;
- ehokardiografija kada postoji prethodna istorija srčanog oboljenja ili postoje podaci koji ukazuju na postojanje strukturne bolesti srca ili sinkope koja nastaje kao posledica kardiovaskularnog oboljenja;
- hitan EKG monitoring kada postoji sumnja na aritmijsku etiologiju sinkope;
- ortostaza (test ortostaze i/ili head-up tilt test) kada je sinkopa povezana sa uspravnim stajanjem ili kada postoji sumnja na refleksni mehanizam sinkope;
- drugi manje specifični testovi, kao što je neurološko ispitivanje ili laboratorijske analize, indikovani su samo u slučajevima kada postoji sumnja na nesinkopalni tranzitorni gubitak svesti.

Inicijalna evaluacija treba da odgovori na tri ključna pitanja:

1. Da li je u pitanju sinkopa ili ne?
2. Da li je determinisana etiološka dijagnoza?
3. Da li su nađeni podaci koji ukazuju na visok rizik za neki kardiovaskularni događaj ili smrtni ishod?

2.1.1 Dijagnoza sinkope

Razlikovanje sinkope i nesinkopalnih stanja sa stvarnim ili naizgled stvarnim gubitkom svesti može se postići u većini slučajeva uzimanjem detaljne anamneze i istorije bolesti, ali u nekim slučajevima može biti i otežano.

Treba odgovoriti na sledeća pitanja:

- Da li je u pitanju potpuni gubitak svesti?
- Da li je gubitak svesti bio tranzitoran sa naglim nastankom i kratkim trajanjem?
- Da li se pacijent oporavio spontano, potpuno i bez sekvela?
- Da li je pacijent izgubio posturalni tonus?

Tabela 9. Važna anamnestička pitanja

Pitanja o okolnostima koje su prethodile napadu • Položaj (ležeći, sedeći ili stojeći) • Aktivnost (mirovanje, promena položaja, tokom ili posle vežbanja, tokom ili odmah nakon mikcije, defekacija, kašalj ili gutanje) • Predisponirajući faktori (topla mesta sa puno ljudi, produženo stajanje, post-prandijalni period) i/ili precipitirajući događaji (strah, intenzivan bol, pokreti vrata)
Pitanja o početku napada • Mučnina, povraćanje, nelagodnost u stomaku, osećaj hladnoće, preznojavanje, aura, bol u vratu ili ramenima, zamagljen vid, vrtoglavica • Palpitacije
Pitanja o samom napadu (očevici) • Način pada (nagli ili na kolena), boja kože (bledilo, cijanoza, crvenilo), trajanje gubitka svesti, način disanja (hrkanje), pokreti (tonički, klonički, toničko-klonički, minimalni mioklonus ili automatizam), trajanje pokreta, početak pokreta u odnosu na pad, ugriz jezika
Pitanja o kraju napada • Mučnina, povraćanje, preznojavanje, osećaj hladnoće, konfuzija, bolovi u mišićima, boja kože, povreda, bol u grudima, palpitacije, urinarna ili fekalna inkontinencija
Pitanja o pozadini napada • Porodična istorija iznenadne smrti, ur3i0nkopalne epizode i učestalost napada

Preporuke: dijagnostički kriterijumi tokom inicijalne evaluacije

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Vazovagalna sinkopa se dijagnostikuje ako je izazvana emocionalnim ili ortostatskim stresom i povezana sa tipičnim prodromom.	I	C
Situaciona sinkopa se dijagnostikuje ako se sinkopa javlja tokom ili odmah nakon specifičnih trigerata navedenih u tabeli 4.	I	C
Ortostatska sinkopa se dijagnostikuje ako se javlja nakon zauzimanja uspravnog položaja i kada postoji dokumentovana ortostatska hipotenzija.	I	C
Sinkopa uzrokovana aritmijom se dijagnostikuje na osnovu EKG-a kada postoji: • Perzistentna sinusna bradikardija < 40/min. u budnom stanju ili repetitivni sinoatrijalni blok ili sinusne pauze ≥ 3 sekunde • AV blok II stepena – Mobitz II ili AV blok III stepena • Naizmeničan blok leve i desne grane • Ventrikularna tahikardija (VT) ili brza paroksizmalna supraventrikularna tahikardija • Non-sustained epizode polimorfne VT i produžen ili skraćeni QT interval • Diskuncija pejsmejkeera ili ICD-a sa srčanim pauzama	I	C
Sinkopa uzrokovana ishemijom miokarda se dijagnostikuje kada se sinkopa javlja uz EKG dokaz akutne ishemije sa ili bez infarkta miokarda.	I	C
Kardiovaskularna sinkopa se dijagnostikuje kada se sinkopa javlja kod bolesnika sa prolapsirajućim pretkomorskim miksomom, tesnom aortnom stenozom, plućnom hipertenzijom, plućnom embolijom ili akutnom disekcijom aorte.	I	C

Ukoliko su odgovori na ova pitanja pozitivni, epizoda gubitka svesti je sa velikom verovatnoćom sinkopa. Ukoliko je odgovor na jedno ili više ovih pitanja negativan, treba prvo isključiti druge forme gubitaka svesti pre dalje evaluacije sinkope.

2.1.1 Etiološka dijagnoza

Inicijalna evaluacija nam pruža mogućnost definisanja uzroka sinkope u 23–50% pacijenata. U Tabeli 9 su prikazana neka od najvažnijih pitanja na koja treba da odgovore anamneza i istorija bolesti. Pojedini nalazi u istoriji bolesti, fizikalnom pregledu ili EKG-u mogu se smatrati dijagnostičkim za uzrok sinkope, i tada nema potrebe za daljom evaluacijom sinkope ili hospitalizacijom.

U mnogim drugim situacijama nalazi tokom inicijalne evaluacije sinkope nisu dovoljni za definitivno postavljanje dijagnoze sinkope, ali mogu da navedu na uzrok (Tabela 10). U ovim slučajevima su potrebni dodatni testovi.

2.1.3 Stratifikacija rizika

Kada uzrok sinkope ostane nepoznat nakon inicijalne evaluacije, sledeći korak je procena rizika za ozbiljni kardiovaskularni događaj ili SCD. Slika 7 prikazuje dijagnostički algoritam koji treba primeniti kod ovih bolesnika.

Glavni faktori rizika prema skorašnjim preporukama za SCD i pejsmejker terapiju prikazani su u Tabeli 11.

Tabela 10. Klinički nalazi koji mogu navesti na uzrok sinkope pri inicijalnoj evaluaciji

Refleksna (neurološki posredovana) sinkopa

- Odsustvo bolesti srca
- Duga istorija ponavljanih sinkopa
- Nakon iznenadnog, neočekivanog, neprijatnog prizora, zvuka, mirisa ili bola
- Dugo stajanje na toplim mestima punim ljudi
- Mučnina, povraćanje povezani sa sinkopom
- Tokom ili posle obroka
- Sa rotacijom glave ili pritiskom na karotidni sinus (tumori, brijanje, tesne kragne, ogrlice)
- Posle vežbanja

Sinkopa uzrokovana ortostatskom hipotenzijom

- Nakon zauzimanja uspravnog položaja
- Vremenska povezanost sa početkom upotrebe ili promenom doze vazodepresornih lekova koji dovode do hipotenzije
- Dugo stajanje naročito na toplim mestima punim ljudi
- Prisustvo autonomne neuropatije ili Parkinsonizma
- Stajanje nakon vežbanja

Kardiovaskularna sinkopa

- Prisustvo strukturne bolesti srca
- Porodična istorija neobjašnjene iznenadne smrti ili kanalopatije
- Tokom vežbanja ili u ležećem položaju
- Abnormalan EKG
- Iznenadna pojava palpitacija neposredno praćena sinkopom
- EKG nalazi koji ukazuju na aritmijsku sinkopu:
 - Bifascikularni blok (blok leve grane ili blok desne grane u kombinaciji sa prednje levim ili zadnje levim hemiblokom)
 - Drugi poremećaji intraventrikularnog sprovođenja ($QRS \geq 0.12$ s)
 - AV blok II stepena tipa Mobitz I
 - Asimptomatska sinusna bradikardija ($< 50/\text{min.}$), sinoatrijalni blok ili sinusna pauza ≥ 3 sekunde u odsustvu lekova sa negativnim hronotropnim dejstvom
 - Non-sustained ventrikularna tahikardija
 - Komorska preekscitacija
 - Produžen ili skraćen QT interval
 - Rana repolarizacija
 - Blok desne grane sa ST elevacijom u odvodima V1-V3 (Brugada sindrom)
 - Negativni T talasi u desnim prekordijalnim odvodima, epsilon talas i kasni komorski potencijali koji ukazuju na aritmogenu displaziju desne komore
 - Q zupci koji ukazuju na infarkt miokarda

Tabela 11. Stratifikacija rizika

Kratkoročni visokorizični kriterijumi koji zahtevaju promptnu hospitalizaciju ili intenzivnu evaluaciju

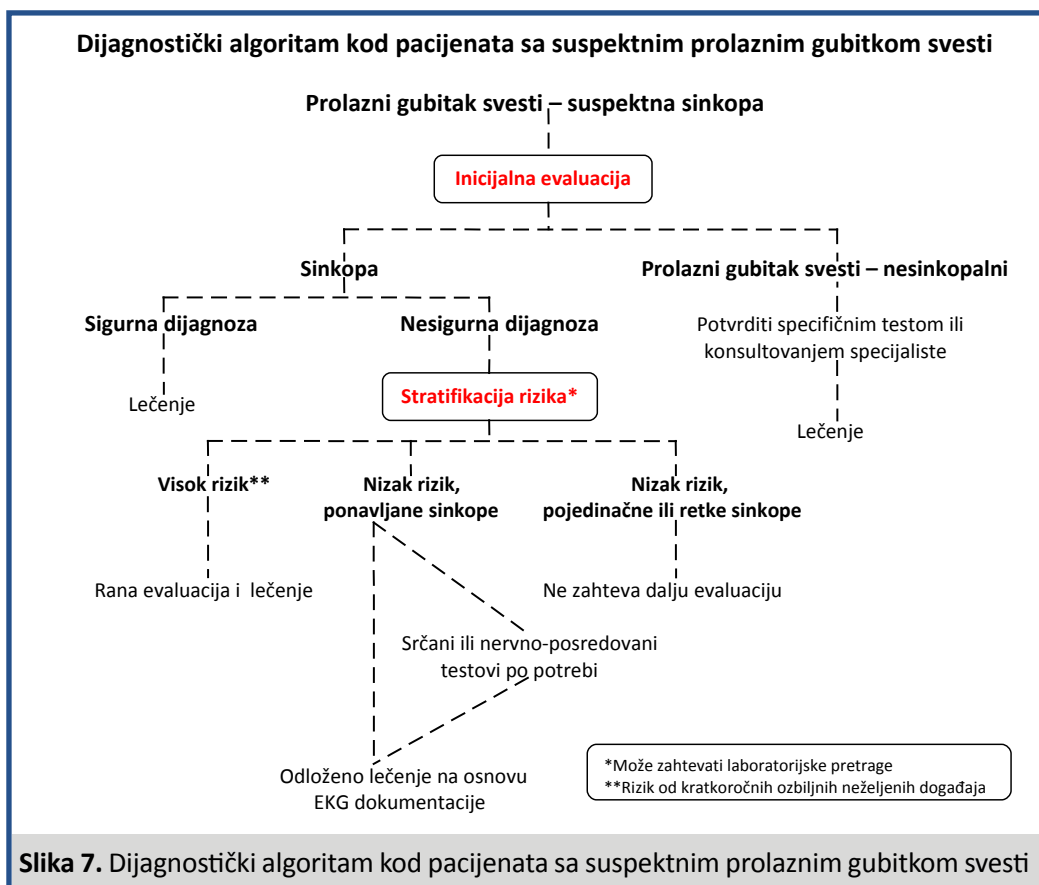
Ozbiljna strukturna bolest srca ili koronarna bolest (srčana insuficijencija, niska ejekciona frakcija ili prethodni infarkt miokarda)

Klinički ili EKG nalazi koji ukazuju na aritmijsku sinkopu

- Sinkopa tokom vežbanja ili u ležećem položaju
- Palpitacije u vreme sinkope
- Porodična istorija iznenadne srčane smrti
- Non-sustained ventrikularna tahikardija
- Bifascikularni blok (blok leve grane ili blok desne grane u kombinaciji sa prednje levim ili zadnje levim hemiblokom) ili drugi poremećaji intraventrikularnog sprovođenja sa $QRS \geq 120$ ms
- Neadekvatna sinusna bradikardija ($< 50/\text{min.}$) ili sinoatrijalni blok u odsustvu lekova sa negativnim hronotropnim dejstvom ili fizičkog treninga
- Komorska preekscitacija
- Produžen ili skraćen QT interval
- Blok desne grane sa ST elevacijom u odvodima V1-V3 (Brugada sindrom)
- Negativni T talasi u desnim prekordijalnim odvodima, epsilon talas i kasni komorski potencijali koji ukazuju na aritmogenu displaziju desne komore

Važni komorbiditeti

- Izražena anemija
- Elektrolitni disbalans



2.2 Dijagnostički testovi

2.2.1 Masaža karotidnog sinusa

Preporuke: masaža karotidnog sinusa (MKS)

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• MKS je indikovana kod pacijenata > 40 godina sa sinkopom nepoznate etiologije nakon inicijalne evaluacije.	I	B
• MKS treba izbegavati kod pacijenata sa prethodnim tranzitornim ishemijskim atakom ili moždanim udarom u poslednja 3 meseca i kod pacijenata sa šumom nad karotidnim arterijama (osim kada je dopplerom isključeno postojanje značajnih suženja).	III	C
Dijagnostički kriterijumi		
• MSK je dijagnostička ukoliko se sinkopa javi zajedno sa asistolijom dužom od 3 sekunde i/ili padom sistolnog krvnog pritiska > 50 mmHg.	I	B

Davno je primećeno da pritisak na mestu bifurkacije zajedničke karotidne arterije dovodi do usporenja srčane frekvence i pada u krvnom pritisku. Kod pojedinaca ovaj refleks provociran masažom karotidnog sinusa se manifestuje abnormalnim odgovorom. Pauza u radu komora koja traje >3 sec i pad sistolnog krvnog pritiska >50 mmHg, definiše se kao hipersenzitivni karotidni sinus. Kada je udružen sa spontanom sinkopom, hipersenzitivni karotidni si-

nus se definiše kao sindrom karotidnog sinusa. Precizna metodologija i rezultati dobijeni masažom karotidnog sinusa su obrađeni u prethodnim preporukama za dijagnostiku i lečenje sinkopa. Dijagnoza sindroma karotidnog sinusa zahteva reprodukciju spontanih simptoma tokom 10 sec masaže desnog i levog karotidnog sinusa (koja se obavlja na leđima i u uspravnom položaju), pod kontinuiranim monitoringom srčane frekvence i periodičnim merenjem krvnog pritiska, što omogućava jasniju evaluaciju vazodepresorne komponente. Kod 30% bolesnika abnormalni odgovor je prisutan samo u uspravnom položaju. Treba istaći da je hipersenzitivni karotidni sinus čest nalaz kod starijih muškaraca, međutim, bolesnici sa sindromom karotidnog sinusa nisu tako česti. Sindrom karotidnog sinusa je retkost kod bolesnika <40 godina starosti.

Povezanost sinkope i abnormalnog odgovora na masažu karotidnog sinusa je ključna i proučavana je na dva različita načina. Prvi je poređenje ponovnog javljanja sinkope posle ugradnje pejsmejke u odnosu na period pre ugradnje pejsmejke. Nerandomizovane studije su pokazale da se kod bolesnika sa ugrađenim pejsmejkeom sinkope ređe javljaju nego kod bolesnika kod kojih pejsmejker nije implantiran. Ove rezultate su potvrdile dve randomizovane studije. Drugi metod za procenu ove povezanosti je analiza pojave epizoda asistolije kod bolesnika sa kardioinhibitornim odgovorom na masažu karotidnog sinusa putem posebnih uređaja za produženi monitoring bolesnika (loop recorder). U dve studije koje su primenile ovu metodologiju često su beležene dugačke pauze. Ovi nalazi ukazuju da je pozitivan odgovor na masažu karotidnog sinusa visoko prediktivan faktor za javljanje spontanijih epizoda asistolije kod bolesnika sa sinkopom.

Glavne komplikacije masaže karotidnog sinusa su neurološke prirode. Na osnovu podataka tri studije u kojima je analizirano 7319 bolesnika, neurološke komplikacije su se javile kod 21 bolesnika (0.29%). Masažu karotidnog sinusa treba izbeći u slučaju bolesnika sa prethodnim TIA, CVI u prethodna tri meseca, u slučaju postojanja šumova nad karotidnim arterijama, osim ukoliko pregled kolor doppler sonografijom isključi postojanje hemodinamski značajne stenoze.

2.2.2 Test ortostaze

Promena položaja tela iz ležećeg u uspravan dovodi do preraspodele krvi iz grudnog koša u donje ekstremitete, što za posledicu ima smanjenje centralnog venskog priliva i smanjenje srčanog outputa. U odsustvu kompenzatornih mehanizama pad u krvnom pritisku može dovesti do pojave sinkope.

Trenutno postoje dve metode kojima se procenjuje odgovor na promenu položaja iz ležećeg u uspravan (Tabela 5). Jedan je „aktivno stajanje“ u kom pacijenti samostalno ustaju iz ležećeg u uspravan položaj, a drugi je head up tilt test na 60° ili 70°.

2.2.2.1 Aktivno stajanje

Preporuke: aktivno stajanje

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije Manuelno intermitentno merenje arterijskog pritiska korišćenjem sfingomanometra u ležećem položaju i tokom 3 minuta aktivnog stajanja indikovano je kao inicijalna evaluacija kod sumnje na ortostatsku hipotenziju.	I	B
Kontinuirano beat-to-beat neinvazivno merenje pritiska može biti korisno u nejasnim slučajevima.	IIb	C
Dijagnostički kriterijumi Test je dijagnostički kada postoji simptomatski pad sistolnog pritiska ≥ 20 mmHg ili dijastolnog ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu vrednost ili pad sistolnog pritiska na vrednost < 90 mmHg.	I	C
Test se može smatrati dijagnostičkim kada postoji asimptomatski pad sistolnog pritiska ≥ 20 mmHg ili dijastolnog ≥ 10 mmHg u odnosu na početnu vrednost ili pad sistolnog pritiska na vrednost < 90 mmHg.	IIa	C

Preporuke: tilt test

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Metodologija Ležeća pre-tilt faza od najmanje 5 minuta bez venske kanulacije odnosno najmanje 20 minuta sa venskom kanulacijom	I	C
Tilt ugao između 60 i 70 stepeni	I	B
Pasivna faza od najmanje 20 minuta do najviše 45 minuta	I	B
Za nitroglicerina, fiksna doza od 300–400 mcg primenjena sublingvalno u uspravnom položaju	I	B
Za izoproterenol, postepeno povećanje doze od 1 do 3 mcg/min sa ciljem da se poveća prosečna srčana frekvencija za 20–25 % u odnosu na bazalnu vrednost	I	B
Indikacije Tilt test je indikovano u slučaju jedne neobjašnjene epizode sinkope u visokorizičnim slučajevima (npr. postojanje ili potencijalni rizik od povrede ili profesionalno opterećenje) ili rekurentne epizode u odsustvu organske bolesti srca ili kod postojanja organske bolesti srca kada su isključeni srčani uzroci sinkope.	I	B
Tilt test je indikovano kada je njegova klinička vrednost da demonstrira osetljivost pacijenta na refleksnu sinkopu.	I	C
Tilt test se može koristiti za razlikovanje refleksne sinkope od sinkope uzrokovane ortostatskom hipotenzijom.	IIa	C
Tilt test se može koristiti za razlikovanje sinkope sa trzajima tela od epilepsije.	IIb	C
Tilt test može biti indikovano za evaluaciju pacijenata sa čestim sinkopama i psihijatrijskom bolešću.	IIb	C
Tilt test se ne preporučuje za procenu terapije.	III	B
Izoproterenolski tilt test je kontraindikovano kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca.	III	C
Dijagnostički kriterijumi Kod pacijenata bez strukturne bolesti srca izazivanje refleksne hipotenzije/bradikardije sa pojavom sinkope ili progresivne ortostatske hipotenzije (sa simptomima ili bez njih) su dijagnostički za refleksnu sinkopu odnosno ortostatsku hipotenziju.	I	B
Kod pacijenata bez strukturne bolesti srca izazivanje refleksne hipotenzije/bradikardije bez pojave sinkope može biti dijagnostičko za refleksnu sinkopu.	IIa	B
Kod pacijenata sa strukturnom bolešću srca, treba isključiti aritmiju i druge kardiovaskularne uzroke sinkope pre uzimanja u obzir pozitivnog tilt testa kao dijagnostičkog.	IIa	C
Izazivanje prolaznog gubitka svesti bez hipotenzije i/ili bradikardije može se smatrati dijagnostičkim za psihogenu pseudosinkopu.	IIa	C

Ovaj test se koristi za dijagnostiku različitih tipova ortostatske intolerancije; pogledati odeljak 1.2.2.2 i Tabelu 5.

Sfingmomanometar je adekvatan za rutinsku kliničku upotrebu zbog svoje jednostavne primene. Automatski merači krvnog pritiska, ukoliko su programirani za ponavljana merenja pri promenama krvnog pritiska, imaju svoje mane jer tokom ortostatske hipotenzije dolazi do brzog pada krvnog pritiska. Sfingmomanometrom se ne mogu ponoviti više od četiri merenja tokom jednog minuta (zbog venske staze u ruci). Kada su neophodna češća merenja, može se koristiti beat to beat neinvazivno merenje krvnog pritiska.

2.2.2.2 Tilt test

Uvod

Tilt test nam omogućava reprodukciju neurološki posredovanih refleksa u laboratorijskim uslovima. Preraspodela krvi i smanjenje venskog priliva zbog ortostatskog stresa i imobilizacije su trigeri za refleks. Konačni efekat, hipotenzija i pridruženo usporenje srčane frekvence, nastaje zbog poremećene funkcije vazokonstriktora praćene prevagom vagusa u odnosu na simpatikus.

Klinička situacija koja odgovara tilt testu je refleksna sinkopa provocirana produženim stajanjem. Međutim, ovaj test može biti pozitivan i kod bolesnika sa drugim formama sinkope, kao i kod bolesti sinusnog čvora.

Metodologija

Kenny i sar su uveli tilt test u upotrebu za procenu bolesnika sa sinkopom nepoznate etiologije 1986. godine. Od tada su primenjivani mnogi protokoli koji se odnose na fazu stabilizacije, trajanje testa, ugao tilta, vrste podrške i različitih farmakoloških testova. Senzitivnost i specifičnost protokola je detaljno prikazana u raznim preglednim člancima.

Najčešće korišćeni protokoli su primena izoproterenola i.v. u niskoj dozi, a zatim inkrementalno uvećanje doza u cilju povećanja prosečne frekvence za 20–35% u odnosu na bazalnu i protokol tokom kojeg se koristi 300–400 mcg nitroglicerina sublingvalno nakon 20 min. faze u bazalnim uslovima. Kod starijih bolesnika izostavljanje pasivne faze i otpočinjanje testa nitroglicerinom može biti efikasnije i poboljšati komplijansu. Oba protokola imaju sličnu stopu pozitivnih odgovora (61–69%), sa visokom specifičnošću. Bolesnik ne treba da jede 4 h pre testa. Zbog potreba venske kanulacije tokom testa izoproterenolom pre-tilt faza stabilizacije u trajanju od 20 min. je neophodna, dok se kod sublingvalne primene nitroglicerina pre-tilt faza može skratiti na 5 min.

Indikacije

Prema mnogim studijama glavna indikacija za tilt test je potvrda dijagnoze refleksne sinkope kod pacijenata kod kojih ona nije mogla biti dokazana inicijalnim ispitivanjima.

Tilt test nije neophodan kod bolesnika kojima je postojanje refleksne sinkope dijagnostikovano na osnovu istorije bolesti, anamneze i kliničke slike i kod onih koji su imali jednu ili dve epizode sinkope, osim u izuzetnim

slučajevima (povređivanje, anksioznost, profesionalno opterećenje, npr. piloti, itd.). Kod bolesnika sa visokim rizikom za nastanak ozbiljnog kardiovaskularnog događaja i kod sumnje na sinkopu izazvanu aritmijom, tilt test može dati korisne podatke, ukoliko se sveobuhvatnom evaluacijom isključe drugi kardiovaskularni uzroci sinkope. Kod bolesnika kod kojih su tranzitorni gubici svesti udruženi sa trzajima tela (grčevima), tilt test može biti koristan za razlikovanje sinkope od epilepsije. Kod bolesnika sa ponavljanim epizodama tranzitornih gubitaka svesti, kod sumnje na psihijatrijske poremećaje ili kod povređivanja, tilt test se koristi u cilju ispitivanja refleksne prirode sinkope. Takođe, tilt test se koristi kod starih osoba za razlikovanje sinkope od spontanih padova. Različiti odgovori na tilt testiranju koriste se za razlikovanje refleksne sinkope od drugih neklasičnih formi odložene ortostatske hipotenzije (Tabela 5). Tilt test nema značaja u proceni efikasnosti terapije. Međutim, tilt testiranje je široko prihvaćeno kao korisno sredstvo za postavljanje sumnje na refleksnu sinkopu i samim tim započinjanje terapije (fizički manevri, vidi odeljak 3).

Odgovor na tilt testu

Cilj tilt testiranja je izazivanje ili refleksne hipotenzije/bradikardije ili odložene ortostatske hipotenzije povezane sa sinkopom ili presinkopom. Kada se izazove refleks, usled prevage vazodepresorne ili kardioinhibitorne komponente, dolazi do odgovora koji se klasifikuje kao kardioinhibitorni, vazodepresorni ili mešoviti. Negativan tilt test ne isključuje dijagnozu refleksne sinkope. Klinički značaj povezanosti odgovora na tilt testiranju i ponašanja krvnog pritiska i srčane frekvence pri refleksnoj sinkopi, pod znakom je pitanja. Neke studije poređile su odgovor na tilt testu sa spontanom sinkopama registrovanim na loop recorderu.

Dok je pozitivan kardioinhibitorni odgovor povezan sa pojavom asistolije kod spontanih sinkopa, vazodepresorni, mešoviti, pa čak i negativan odgovor ne isključuju mogućnost javljanja asistolije tokom refleksne sinkope.

Komplikacije i kontraindikacije

Tilt testiranje je bezbedno. Nisu prijavljeni smrtni ishodi tokom izvođenja ovog testa. Međutim, registrovana je pojava po život opasnih komorskih aritmija tokom upotrebe izoproterenola kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca ili kod bolesnika sa bolešću sinusnog čvora. Nisu prijavljenje komplikacije kod upotrebe nitroglicerina. Manji neželjeni efekti su česti i uključuju palpitacije tokom upotrebe izoproterenola i glavobolje pri upotrebi nitroglicerina. Atrijalna fibrilacija može biti izazvana tokom ili posle pozitivnog testa i obično je ograničenog trajanja i spontano terminira. Uprkos malom riziku, savetuje se da pribor za reanimaciju bude uvek dostupan.

Kontraindikacije za primenu izoproterenola uključuju ishemijsku bolest srca, neregulisanu hipertenziju, opstrukciju izlaznog trakta leve komore i značajnu aortnu stenozu. Povećan oprez neophodan je kod pacijenata sa istorijom poremećaja ritma.

2.2.3 Elektrokardiografski monitoring (invazivni i neinvazivni)

Preporuke: elektrokardiografski monitoring		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• EKG monitoring je indikovano kod pacijenata sa kliničkim ili EKG nalazima koji ukazuju na aritmijsku sinkopu (nabrojani u Tabeli 10). Dužina (i tehnologija) monitoringa se određuju na osnovu rizika i učestalosti sinkopa:	I	B
○ Intrahospitalni monitoring (u postelji ili telemetrijski) je indikovano kod visokorizičnih pacijenata (Tabela 11).	I	C
○ Holter monitoring je indikovano kod pacijenata sa veoma čestim sinkopama ili presinkopama (≥ 1 nedeljno).	I	B
○ Implantabilni loop recorder (ILR) je indikovano:	I	B
▪ U ranoj fazi evaluacije kod pacijenata sa rekurentnom sinkopom nepoznatog porekla, bez visokorizičnih kriterijuma nabrojanih u Tabeli 11 i velikom verovatnoćom pojave sinkope tokom trajanja baterije.	I	B
▪ Visokorizični pacijenti kod kojih nakon kompletne evaluacije nije dokazan uzrok sinkope ili određena specifična terapija.	IIa	B
○ ILR se može koristiti za procenu uticaja bradikardije pre odluke o ugradnji pejsmejke kod pacijenata sa suspektom ili jasnom refleksnom sinkopom praćenom čestim ili traumatskim sinkopalnim epizodama.	IIa	B
○ Spoljni loop recorderi se mogu koristiti kod pacijenata kod kojih je interval između simptoma ≤ 4 nedelje.	IIa	B
Dijagnostički kriterijumi		
• EKG monitoring je dijagnostički kada je detektovana korelacija između sinkope i aritmije (bradi ili tahiaritmija).	I	B
• U odsustvu gore pomenute korelacije EKG monitoring je dijagnostički ako su detektovani periodi Mobitz II ili AV bloka III stepena ili pauza u radu komora > 3 sekunde (sa mogućim izuzetkom mladih, utreniranih osoba, tokom sna, kod primene lekova ili kontrole frekvence kod atrijalne fibrilacije) ili brza dugotrajna SVT ili VT. Odsustvo aritmije tokom sinkope isključuje aritmijsku sinkopu.	I	C
• Presinkopa u odsustvu EKG dokumentovane relevantne aritmije nije zamena za sinkopu.	III	C
• Asimptomatske aritmije (druge od gore pomenutih) nisu zamena za sinkopu.	III	C
• Sinusna bradikardija (u odsustvu sinkope) nije zamena za sinkopu.	III	C

SVT – supraventrikularna tahikardija, VT – ventrikularna tahikardija

Elektrokardiografski (EKG) monitoring je procedura za dijagnostikovanje intermitentnih bradiaritmija i tahiaritmija. Trenutno je dostupno više oblika ambulantnog EKG monitoringa: konvencionalni ambulantni Holter monitoring, intrahospitalni monitoring, event recorderi, spoljašnji ili implantabilni loop recorderi i telemetrija na daljinu (od kuće).

Zlatni standard za dijagnostikovanje sinkope je registrovanje povezanosti između simptoma i dokumentovane aritmije. Prisustvo značajne asimptomatske aritmije, koju definiše prolongirana asistolija (≥ 3 s), brze supraventrikularne tahikardije (SVT) (npr. ≥ 160 /min. tokom >32 otkucaja), ili komorske tahikardije, razmatralo je nekoliko autora. Sa druge strane, iako se odsustvo dokumentovane aritmije tokom epizode sinkope ne može smatrati specifičnom dijagnozom, to isključuje aritmiju kao mehanizam sinkope.

Prema opštim pravilima, EKG monitoring je indikovano samo onda kada postoji velika verovatnoća za identifikaciju aritmije koja je povezana sa sinkopom (Tabela 11). Međutim, primećeno je da je kod pacijenata starijih od 40 godina, sa rekurentnim sinkopama, bez značajne strukturne bolesti srca, i sa normalnim EKG-om, aritmija, najčešće asistolija, prisutna tokom sinkope i do 50%.

2.2.3.1 Intrahospitalni monitoring

Intrahospitalni monitoring (u postelji) ili telemetrija je opravdan kada kod pacijenta postoji visok rizik javljanja po život opasnih aritmija. EKG monitoring u trajanju od nekoliko dana može biti od koristi kod pacijenata kod kojih kliničke karakteristike ili EKG abnormalnosti ukazuju na moguću aritmogenu etiologiju sinkope, kao što su one navedene u Tabeli 11, naročito ako je monitoring započet odmah nakon sinkope. Iako je u takvim okolnostima dijagnostička vrednost EKG monitoringa svega 16%, opravdano ga je koristiti u smislu izbegavanja neposrednog rizika po pacijenta.

2.2.3.2 Holter monitoring EKG-a

U sadašnjoj praksi EKG monitoring obično podrazumeva nošenje Holter uređaja u toku 24–48 h ili u trajanju od 7 dana. Međutim, pošto se kod većine pacijenata simptomi ne javljaju u periodu praćenja, objektivni doprinos Holter monitoringa u dijagnozi sinkope je svega 1–2% kod neselektovanih bolesnika. Kod 15% pacijenata simptomi nisu povezani sa aritmijama. Stoga se kod ovih pacijenata poremećaji ritma mogu isključiti kao potencijalni uzrok sinkope. Sama primena Holter monitoringa je jeftina, ali je skup za postavljanje dijagnoze jer je često

neophodno nošenje Holtera u više navrata, a i inicijalna ulaganja su velika. Holter monitoring može biti od većeg značaja ukoliko se simptomi češće javljaju. Gubici svesti koji se dešavaju jednom ili više puta svakog dana mogu povećati potencijal za povezivanje simptoma i nalaza na EKG-u. Iskustva sa bolesnicima koji često imaju simptome pokazala su da se kod mnogih radi o psihogenim pseudosinkopama. Nesumnjivo kod ovih bolesnika negativan nalaz tokom Holter monitoringa može biti koristan za potvrdu uzroka koji se nalazi u osnovi.

2.2.3.3 Prospektivni spoljni event recorder

Event recorderi su sprave za spoljnu upotrebu koje primenjuju sami bolesnici kada se pojave simptomi. Iako ovaj tip rekordera može biti koristan za ispitivanje bolesnika sa palpitacijama, oni nemaju značajnu ulogu u evaluaciji sinkope.

2.2.3.4 Spoljni loop recorder

Ovi uređaji imaju mogućnost kontinuiranog beleženja i brisanja EKG zapisa. Kada se aktivira od strane pacijenta, obično nakon pojave simptoma, 5–15 minuta EKG zapisa pre aktivacije je sačuvano u memoriji i moguće je iskoristiti za analizu. Oni su povezani sa pacijentom preko kožne elektrode. Dosadašnje studije su dale konfliktne rezultate u vezi sa značajem spoljnih loop rekordera: jedna studija je pokazala da spoljni retrospektivni loop rekorderi omogućavaju dokumentovanje EKG u slučaju sinkope kod 25% bolesnika uključenih u studiju, praćenih mesec dana, dok u drugoj studiji spoljni loop rekorder nisu bili korisni. Nedavne studije su pokazale da spoljni loop rekorderi imaju visok dijagnostički značaj u poređenju sa Holter monitoringom. Međutim, s obzirom na to da bolesnici ne upotrebljavaju spoljni loop rekorder duže od nekoliko nedelja, korelacija simptoma i EKG promena se ne može postići ukoliko se sinkope ređe javljaju.

2.2.3.5 Implatabilni loop recorder (ILR)

ILR se implantiraju subkutano u lokalnoj anesteziji i imaju bateriju čiji je životni vek i do 36 meseci. Ovi uređaji imaju loop memoriju koja omogućava čuvanje retrospektivnih EKG zapisa, u slučaju aktiviranja od strane samog pacijenta ili posmatrača, obično nakon sinkope, ili automatski u slučaju pojave predefinisanih aritmija. Neki od ovih uređaja imaju mogućnost slanja podataka putem telefonske linije. Prednosti ILR-a uključuju i kontinuirano visoko rezolutivno snimanje EKG-a. Mane su: potrebna je manja hirurška intervencija, ponekad je iz zapisa teško napraviti diferencijaciju između pretkomorskog i komorskog poremećaja ritma, prisustvo under- i over-sensinga i visoka cena uređaja. ILR ima visoku inicijalnu cenu. Međutim, ukoliko se korelacija između simptoma i EKG nalaza postigne kod značajnog broja bolesnika tokom trajanja uređaja, onda analiza troškova pokazuje da implantiran uređaj može biti više isplativ nego strategije koje koriste konvencionalna ispitivanja. U početku, ILR je korišćen za dijagnostiku bolesnika sa neobjašnjenim sinkopama na kraju kompletno negativnog ispitivanja. U manjoj grupi visoko selektovanih bolesnika korelacija između simptoma i EKG nalaza je postignuta kod 85% bolesnika tokom prosečnog perioda

od 5 meseci nakon implantacije. Podaci sakupljeni iz 9 studija koje su obuhvatile 506 bolesnika sa neobjašnjenim sinkopama na kraju kompletnog konvencionalnog ispitivanja pokazuju da je korelacija između sinkope i EKG nalaza prisutna kod 176 bolesnika (35%); od ovih bolesnika 56% je imalo asistoliju (ili bradikardiju u nekoliko slučajeva), 11% je imalo tahikardiju i 33% je bilo bez poremećaja ritma. Prema podacima prikupljenim iz 7 različitih studija presinkopa je sa manjom verovatnoćom povezana sa aritmijom od presinkope. Ovi podaci pokazuju se da u odsustvu dokumentovane aritmije presinkopa ne može smatrati surogatom sinkope; zapravo, dokumentovanje značajne aritmije u vreme presinkope se smatra dijagnostičkim nalazom.

Postoji nekoliko oblasti od interesa, osim neobjašnjenih sinkopa, u kojima je ispitivana upotreba ILR:

- pacijenti kod kojih postoji sumnja na epilepsiju, ali je terapija bez efekta;
- pacijenti kod kojih postoji sumnja na ponavljanje, neurološki posredovane sinkope, kada razumevanje mehanizma spontane sinkope može da utiče na izbor terapije;
- pacijenti sa blokom grane kod kojih postoji rizik od paroksizmalnog AV bloka uprkos negativnom elektrofiziološkom ispitivanju;
- pacijenti sa jasnom strukturnom bolešću srca i/ili non-sustained komorskom tahiaritmijom kod kojih postoji mogućnost javljanja komorske tahiaritmije uprkos negativnoj kompletnoj elektrofiziološkoj studiji;
- pacijenti sa neobjašnjenim padovima.

2.2.3.6 Telemetrija na daljinu (od kuće)

Nedavno su razvijeni spoljni i implatabilni uređaji koji mogu da omogućе kontinuirano EKG snimanje ili 24-časovno praćenje, sa wireless prenosom podataka u realnom vremenu u servisni centar. Dnevni i izveštaji upozorenja za predefinisane događaje se šalju iz centra nadležnom lekaru. Inicijalno, podaci su pokazali da mobilni sistem za telemetriju bolesnika van bolničkih ustanova ima šire polje primene u odnosu na spoljne loop recordere koje bolesnik sa sinkopom ili presinkopom samostalno aktivira. Potencijalna uloga ovih sistema u ispitivanju bolesnika sa sinkopom se mora dalje ispitivati.

2.2.3.7 Klasifikacija elektrokardiografskih zapisa

Zbog heterogenosti nalaza i širokog spektra poremećaja ritma zabeleženih ILR-om u vreme sinkope internacionalna studija koja se bavila sinkopama nepoznate etiologije predložila je klasifikaciju čiji je cilj da grupiše zapažanja u homogene skupine u cilju definisanja prihvatljivog standarda korisnog za buduće studije i kliničku praksu. Ova klasifikacija je podelila EKG nalaze u 4 grupe prema osnovnim poremećajima ritma i pretpostavljenom mehanizmu sinkope (Tabela 12).

2.2.3.8 Elektrokardiografski monitoring kod bolesnika sa sinkopom – mesto primene

Uloga EKG monitoring se ne može izolovano definisati. Lekari su vođeni nalazima inicijalne evaluacije. U pojedinim situacijama kada klinička slika i istorija bolesti

Tabela 12. Klasifikacija EKG zapisa zabeleženih ILR-om sa pretpostavljenim mehanizmom sinkope (adaptirano prema ISSUE klasifikaciji)

	Klasifikacija	Pretpostavljeni mehanizam
Tip 1, asistolija: R-R pauza ≥ 3 s	Tip 1A, Sinusni arest: progresivna sinusna bradikardija ili inicijalna sinusna tahikardija praćena progresivnom sinusnom bradikardijom do sinusnog aresta	Verovatno refleksni
	Tip 1B, Sinusna bradikardija plus AV blok: – Progresivna sinusna bradikardija praćena AV blokom (i ventrikularnim pauzama) sa istovremenim smanjenjem sinusne frekvence – Iznenadni nastanak AV bloka (i ventrikularnih pauza) sa istovremenim smanjenjem sinusne frekvence	Verovatno refleksni
	Tip 1C, AV blok: iznenadni nastanak AV bloka (i ventrikularnih pauza) sa istovremenim povećanjem sinusne frekvence	Verovatno unutrašnji
Tip 2, bradikardija: smanjenje srčane frekvence (SF) >30 % ili <40 /min. tokom 10 sekundi		Verovatno refleksni
Tip 3, bez ili blage varijacije ritma: varijacije u SF <30 % i SF >40 /min.		Nepoznat
Tip 4, tahikardija: povećanje SF >30 % ili >120 /min.	Tip 4A. Progresivna sinusna tahikardija	Nepoznat
	Tip 4B. Atrijalna fibrilacija	Srčana aritmija
	Tip 4C. Supraventrikularna tahikardija	Srčana aritmija
	Tip 4D. Ventrikularna tahikardija	Srčana aritmija

ILR – implantabilni loop recorder, ISSUE – International Study on Syncope of Unknown Etiology

snažno sugerišu dijagnozu refleksne sinkope, i naročito kada se sinkopa javlja u posebnim uslovima, EKG monitoring se može smatrati nepotrebnim. Kod bolesnika sa čestim simptomima ili kod kojih postoji sumnja na aritmogenu osnovu sinkope, ali nisu u visokom riziku, može biti korisna implantacija ILR-a. U početku je ILR korišćen samo kao poslednja opcija u evaluaciji sinkope nakon negativnih ostalih ispitivanja. U jednoj studiji 60 bolesnika sa neobjašnjenim sinkopama su randomizovani u konvencionalnu grupu gde se strategija sastojala u upotrebi spoljnih loop recordera, tilt testa i elektrofiziološkog ispitivanja i drugu grupu kod kojih je korišćen ILR za produženi monitoring. Rezultati su pokazali da implantacija ILR-a tokom inicijalnog ispitivanja pružila veću mogućnost za postavljanje dijagnoze u odnosu na konvencionalnu strategiju (52% vs. 20%). Ipak, bolesnici sa visokim rizikom za nastanak po život opasnih aritmija, kao i oni sa EF <35 % su isključeni iz studije. Prema ovim podacima, zbog ograničene dijagnostičke vrednosti tilt testa, testa adenozinom, elektrofiziološkog ispitivanja i kratkotrajnog EKG monitoringa (Holter, spoljni loop recorder), čini se da rana upotreba ILR-a tokom evaluacije može postati standard kod sumnje na aritmijsku etiologiju sinkope, ali nedovoljno za otpočinjanje tretmana zasnovanog na etiologiji.

Tehnologija u budućnosti će omogućiti registrovanje multiplih signala kao dodatak EKG-u, a naglasak će biti stavljen na događaje koji se javljaju tokom spontane sinkope pre nego provocirane. Iz ovog razloga verovatno je da će implantabilni uređaji biti u sve većoj upotrebi kod bolesnika sa sinkopom, a njihova upotreba tokom dijagnostike će naći mesto umesto ili pre mnogih drugih konvencionalnih metoda. Međutim, kod bolesnika sa značajnom strukturnom bolešću srca koja ih izlaže viso-

kom riziku za nastanak po život opasnih aritmija, treba primeniti implantabilni kardioverter defibrilator ili elektrofiziološko ispitivanje pre upotrebe sistema za monitoring EKG-a. Iako se dokumentovanje bradiaritmije povezane sa sinkopom smatra dijagnostičkim, nekada je potrebna dalja evaluacija u cilju diskriminacije između intrizičkog srčanog poremećaja i refleksnog mehanizma za koji je pokazano da je najčešći uzrok paroksizmalne bradiaritmije kod bolesnika bez strukturne bolesti srca i sa normalnim EKG-om.

2.2.4 Elektrofiziološko ispitivanje

Dijagnostička efikasnost elektrofiziološkog ispitivanja (EFI) u utvrđivanju uzroka sinkope u velikoj meri zavisi od stepena sumnje na postojanje abnormalnosti, ali i od primenjenog EF protokola ispitivanja. Analizom osam studija koje su obuhvatile 625 bolesnika sa sinkopom kojima je urađeno EFI, pokazano je da su se pozitivni rezultati javljali uglavnom kod pacijenata sa strukturnom bolešću srca.

Senzitivnost i specifičnost EFI generalno nisu zadovoljavajuće. Za sve dodatne informacije pogledati prethodne vodiče. Na kraju, neinvazivne metode (npr. produženi monitoring) pokazuju veću dijagnostičku vrednost od EFI. Štaviše, EFI više nije indikovao kod pacijenta sa izrazito smanjenom EF leve komore, već je kod ovih bolesnika indikovana implantacija implantabilnog kardioverter defibrilatora (IKD), bez obzira na mehanizam nastanka sinkope, kao što je ranije u vodiču pomenuto. Na osnovu podataka iz kliničke prakse, nakon kardiološke procene najviše 2% pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom šalje se na EFI, a još manje ako je procenu uradio i lekar neke druge specijalnosti. Bez obzira na sve, ovaj vid ispitivanja

Preporuke: elektrofiziološko ispitivanje (EFI)

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca EFI je indikovana kada inicijalna evaluacija ukazuje na aritmijski uzrok sinkope (vidi Tabelu 10), osim kada je već prethodno postavljena indikacija za ugradnju ICD-a.	I	B
• Kod pacijenata sa blokom grane treba razmotriti EFI kada neinvazivnim testovima nije postvaljena dijagnoza.	IIa	B
• Kod pacijenata sa sinkopom kojoj prethode iznenadne i kratke palpitacije EFI se može uraditi kada neinvazivnim testovima nije postvaljena dijagnoza.	IIb	B
• Kod pacijenata sa Brugada sindromom, aritmogenom displazijom desne komore i hipertrofičnom kardiomiopatijom EFI se može uraditi u odabranim slučajevima.	IIb	C
• Kod pacijenata sa visokorizičnim profesijama, kod kojih je potrebno isključiti kardiovaskularni uzrok sinkope, EFI se može uraditi u odabranim slučajevima.	IIb	C
• EFI se ne preporučuje kod pacijenata sa normalnim EKG-om, bez bolesti srca i palpitacija.	III	B
Dijagnostički kriterijumi		
• EFI je dijagnostičko i nisu potrebni dodatni testovi u sledećim slučajevima:	I	B
o Sinusna bradikardija i produženo CSNRT (>525 ms)	I	B
o Blok grane sa produženim HV intervalom ≥ 100 ms ili His-Purkinjeovim blokom II ili III stepena indukovanim inkrementalnim atrijskim pejsingom ili farmakološkom stimulacijom	I	B
o Indukcija sustained monomorfne ventrikularne tahikardije (VT) kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda	I	B
o Indukcija brze supraventrikularne tahikardije praćene simptomima hipotenzije	I	B
• HV interval između 70 i 100 ms može se smatrati dijagnostičkim.	IIa	B
• Indukcija polimorfne VT ili ventrikularne fibrilacije kod pacijenata sa Brugada sindromom, aritmogenom displazijom desne komore i reanimiranim zbog srčanog zastoja može se razmotriti kao dijagnostička.	IIb	B
• Indukcija polimorfne VT ili ventrikularne fibrilacije kod pacijenta sa ishemijskom ili dilatativnom kardiomiopatijom ne može se smatrati dijagnostičkom.	III	B

CSNRT – korigovano vreme oporavka sinusnog čvora

smatra se korisnim u dijagnozi nekih specifičnih poremećaja koji su nabrojani u daljem tekstu.

2.2.4.1 Suspektna inetmitentna bradikardija

Verovatnoća da je sinkopa povezana sa bradikardijom je visoka u slučajevima postojanja asimptomatske bradikardije (<50/min.) ili kod SA bloka, koji se najčešće dokumentuje na 12-kanalnom EKG-u ili EKG monitoringom.

Prognostička vrednost SNRT nije definisana. Abnormalnim odgovorom se smatra ukoliko je $\geq 1,6$ ili 2s za SNRT ili ≥ 525 ms za CSNRT. Jedna opservaciona studija ipak je pokazala povezanost prisustva produženog SNRT na EFI i efekta implantacije pejsmejke na simptome. Druga manja prospektivna studija je pokazala da pacijenti sa CSNRT ≥ 800 ms imaju osam puta veći rizik za nastanak sinkope od pacijenata kod kojih je CSNRT ispod ove vrednosti.

2.2.4.2 Sinkopa kod pacijenata sa blokom grane (preteći AV blok visokog stepena)

Pacijenti sa blokom grane imaju veći rizik za razvoj AV bloka visokog stepena. Dokazano je da dva faktora povećavaju rizik od nastanka AV bloka kod pacijenata sa blokom grane: postojanje sinkope i produžen HV interval. U preiodu praćenja od 42 meseca, rizik za nastanak AV bloka raste sa 2% kod pacijenata bez sinkope do 17%

kod pacijenata sa sinkopom. Progresija AV bloka u periodu od 4 godine bila je 4, 12 i 24%, respektivno, kod pacijenata sa HV intervalom <55 ms (normalno), ≥ 70 ms i ≥ 100 ms.

Indukcija intra- ili infra-Hisnog bloka tokom inkrementalne atrijske stimulacije je značajan predictor razvoja AV bloka, ali ima nisku senzitivnost. Nastanak intra- ili infra-Hisnog bloka tokom farmakološke stimulacije upotrebom antiaritmika I klase ima veću senzitivnost od EFI za nastanak spontanog AV bloka. Prognostički značaj farmakološki produženog HV intervala na ≥ 120 ms bez indukovanja AV bloka je nepoznat. Sa druge strane, trećina bolesnika kod kojih je EFI bilo negativno, a kojima je implantiran ILR, razvilo je intermitentan ili trajan AV blok tokom perioda praćenja. Stoga se EFI smatra nesenzitivnim i nespecifičnim.

Na osnovu podataka iz devet studija (1761 pacijent), mortalitet je iznosio 28% u periodu od 40 meseci; u 32% slučajeva smrt je bila iznenadna. Međutim, ni sinkopa ni produžen HV interval nisu korelirali sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda, a terapija pejsmejkerom nije umanjila taj rizik.

U zaključku, produženi HV interval ili indukcija AV bloka pejsingom ili farmakološkim sredstvima identifikuje grupu pacijenata sa visokim rizikom za nastanak AV bloka u periodu praćenja, ali odsustvo patološkog nalaza ne isključuje nastanak AV bloka.

2.2.4.3 Suspektna tahikardija

Kod pacijenata sa sinkopom izazvanom iznenadnim palpitacijama, EFI može biti indikovano sa ciljem da se utvrdi tačan mehanizam, naročito ukoliko je moguće lečenje kateter ablacijom.

Kod pacijenata koji su preležali IM i imaju očuvanu EF LK, indukcija monomorfne VT ukazuje na najverovatniji uzrok sinkope, dok indukcija AF predstavlja nespecifičan nalaz. Odsustvo indukcije komorskih tahikardija identifikuje grupu pacijenata sa manjim rizikom za nastanak aritmogene sinkope. Uloga EFI i farmakoloških testova, lekovima iz I grupe antiaritmika kod pacijenata sa sinkopom i sumnjom na Brugada sindrom je kontroverzna. Meta-analizom koja je obuhvatila 1036 pacijenata, kod 54% pacijenata kod kojih je VT ili VF indukovana komorskim ekstrastimulusima, nije bilo razlike u ishodu u periodu praćenja od 34 meseca.

2.2.5 Test adenozin trifosfatom (ATP)

Preporuke: Test adenozin trifosfatom (ATP)

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije • Zahvaljujući nedostatku korelacije sa spontanom sinkopom, ATP test se ne može koristiti kao dijagnostički za selekciju pacijenata za implantaciju pejsmejкера.	III	B

Ovaj test podrazumeva brzo (<2s) davanje 20 mg ATP (ili adenozina) u bolusu tokom EKG monitoringa. Indukcija AV bloka sa komorskom asistolijom koja traje >6 s, ili indukcija AV bloka koji traje >10 s, smatraju se abnormalnim odgovorom. ATP testiranje može dati abnormalne rezultate kod nekih pacijenata sa sinkopom nepoznatog porekla (naročito kod starijih žena sa strukturnom bolešću srca), ali ne i u kontrolnoj grupi, sugerišući da paroksizmalni AV blok može biti uzrok neobjašnjene sinkope. Ipak, novija istraživanja ne pokazuju korelaciju između AV bloka indukovnog ATP-om i EKG nalaza (dokumentovanog ILR-om) tokom spontane sinkope. Stoga mala prognostička vrednost testa ne podržava njegovo korišćenje za selekciju pacijenata za implantaciju pejsmejкера. Uloga endogenog adenozina kao izazivača nekih oblika sinkope ostaje nerazjašnjena.

2.2.6 Ehokardiografija i druge tehnike

Preporuke: Ehokardiografija

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije • Ehokardiografija je indikovana za dijagnostiku i stratifikaciju rizika kod pacijenta sa suspektom strukturnom bolešću srca.	I	B
Dijagnostički kriterijumi • Ehokardiografija bez dodatnih testova dijagnostikuje uzrok sinkope kod tesne aortne stenoze, opstruktivnih tumora ili tromba, tamponade, disekcije aorte i kongenitalnih anomalija koronarnih arterija.	I	B

Ehokardiografija podrazumeva procenu strukturnih i funkcionalnih hemodinamskih podataka i ključna je tehnika za dijagnostikovanje strukturnih oštećenja srca. Eho ima značajnu ulogu u stratifikaciji rizika kod EFLK. U prisustvu strukturnog oštećenja srca, treba koristiti duge testove za procenu srčanog uzroka sinkope. Ehokardiografija dijagnostikuje uzrok sinkope kod malog broja pacijenata, i tada nije neophodno sprovoditi dodatne testove (npr. aortna stenoza, atrijalni miksom, tamponada, itd.)

Transezofagealna ehokardiografija, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) mogu se koristiti u određenim slučajevima (npr. disekcija aorte, hematoma, plućna embolija, kardijalne mase, bolesti perikarda i miokarda, kongenitalne anomalije koronarnih arterija).

2.2.7 Test opterećenjem

Preporuke: Test opterećenjem

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije • Test opterećenjem je indikovano kod pacijenata kod kojih se sinkopa dogodila tokom ili neposredno nakon napora.	I	C
Dijagnostički kriterijumi • Test opterećenjem je dijagnostički kada se sinkopa javlja tokom ili neposredno nakon napora u prisustvu EKG abnormalnosti ili izrazite hipotenzije.	I	C
• Test opterećenjem je dijagnostički kod pojave AV bloka II stepena tipa Mobitz II ili AV bloka III stepena tokom napora, čak i bez sinkope.	I	C

Sinkopa izazvana fizičkim naporom nije česta. Test opterećenjem treba primeniti kod pacijenata kod kojih se sinkopa dogodila tokom ili neposredno nakon napora. Neophodno je pažljivo praćenje EKG-a i krvnog pritiska tokom samog testa, ali i tokom faze oporavka, jer se sinkopa može dogoditi i u toku napora i neposredno nakon toga. Ove dve situacije treba odvojeno posmatrati. Zaista, sinkopa koja se dogodi u toku napora može biti kardijalnog uzroka (u nekim slučajevima može biti manifestacija prekomerne refleksne vazodilatacije), dok je sinkopa koja se dogodi nakon napora skoro uvek posledica refleksnog mehanizma. AV blok drugog i trećeg stepena koji se javlja sa ubrzanjem frekvence tokom napora, uglavnom je lokalizovan distalno od AV čvora i predstavlja značajan predictor razvoja permanentnog AV bloka. Kod ovih bolesnika, EKG u mirovanju često pokazuje poremećaje u sprovodnom sistemu. Nema dovoljno podataka koji bi podržali indikaciju za testom opterećenja u opštoj populaciji sa sinkopom.

2.2.8 Kateterizacija srca

Tehnike kateterizacije (koronarna angiografija) treba primeniti kod sumnje na ishemiju miokarda ili infarkt i da bi se isključila ishemija kao uzrok poremećaja srčanog ritma.

2.2.9 Psihijatrijska evaluacija

Preporuke: Psihijatrijska evaluacija		
Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• Psihijatrijska evaluacija je indikovana kod pacijenata kod kojih postoji sumnja da je prolazni gubitak svesti psihogena pseudosinkopa.	I	C
• Tilt test, naročito sa istovremenim EEG snimanjem i video monitorinom, može se razmotriti za dijagnozu pseudosinkope ili epilepsije.	IIb	C

Sinkopa i psihijatrija su povezane na dva načina. Mnogi psihijatrijski lekovi mogu doprineti nastanku sinkope izazivajući ortostatsku hipotenziju i produženi QT interval. Prekid psihijatrijske terapije može dovesti do ozbiljnih psihijatrijskih posledica, pa je ne treba prekidati bez stručnog mišljenja odgovarajućeg lekara.

Druga interakcija odnosi se na funkcionalne poremećaje. Pojam funkcionalni se koristi za stanja koja su slična somatskim poremećajima, ali za njih ne postoji somatsko objašnjenje, već je pretpostavljen psihijatrijski mehanizam. Dva tipa pacijenata treba razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi tranzitornih gubitaka svesti. Kod obe grupe, pacijenti ne reaguju i ne pokazuju normalnu kontrolu pokreta, što implicira da su padovi zajednički za obe grupe. Kod prve grupe pokreti posećaju na epileptični napad; ovi napadi se opisuju kao pseudoepilepsija, ne-epileptični napadi, psihogeni ne-epileptični napadi i poremećaj ne-epileptičnih napada. Kod drugog tipa nema nekontrolisanih pokreta, tako da napad podseća na sinkopu i produženi gubitak svesti. Ovi napadi se opisuju kao psihogena sinkopa, pseudosinkopa, sinkopa psihijatrijskog porekla i medicinski neobjašnjena sinkopa. Primetićete da poslednja dva terima nisu u saglasnosti sa definicijom sinkope jer ne postoji cerebralna hipoperfuzija u funkcionalnom gubitku svesti.

Osnovna razlika između funkcionalnog gubitka svesti i sličnih poremećaja je odsustvo somatskih mehanizama: kod pseudoepilepsije nema epileptiformne aktivnosti moždanog tkiva, a kod pseudosinkope krvni pritisak i srčana frekvenca nisu sniženi, a EEG ne pokazuje povišenu ili smanjenu delta aktivnost tokom napada.

Učestalost ovakvih napada je nepoznata, jer varira od ustanove do ustanove. Funkcionalni gubici svesti koji oponašaju epilepsiju događaju se kod 15–20% pacijenata u klinikama specijalizovanim za epilepsiju i do 6% pacijenata na klinikama koje se bave evaluacijom sinkopa.

Dijagnoza

Pseudosinkopa obično traje duže od sinkope: pacijenti mogu ležati na podu nekoliko minuta; ne ratko i do 15 minuta. Drugi znaci su napadi tahikardije koji se ponavljaju više puta dnevno, bez određenog razloga. Povređivanje ne isključuje funkcionalni gutak svesti: trauma se događa u >50% pseudonapada. Tokom epileptičnog napada i sinkope oči su uglavnom otvorene, ali tokom funkcionalnog gubitka svesti obično su zatvorene. Dokumentovanje na-

pada može biti od velike pomoći; parametri koji se procenjuju su držanje i mišićni tonus (video zapis ili neurološka ispitivanja), krvni pritisak, srčana frekvenca i EEG. Ovo poslednje je izvodljivo jer su funkcionalni poremećaji podložni sugestiji, dozvoljavajući skoro sigurno postavljanje dijagnoze. Tokom tilt testa pojava prividnog gubitka svesti sa gubitkom motorne kontrole praćena normalnim krvnim pritiskom, srčanom frekvencom i EEG-om isključuje dijagnozu sinkope i mnogih vrsta epilepsije.

Dokazivanje prirode napada korisno je u potvrđivanju dijagnoze. Saopštavanje psihogene dijagnoze pacijentu jeste teško ali, bez toga, upoznavanje pacijenta sa poremećajem može biti onemogućeno. Psihogeno poreklo sinkope može stvoriti osećaj da je pacijent sam kriv ili da glumi napade. Pacijenti misle da su napadi van njihove kontrole, što verovatno i jeste tačno. Ubeđenje da su napadi nevoljni, kao što su to sinkopa ili epilepsija, umanjuje stigmatizaciju, sprečava kontraproduktivne sukobe i daje šansu terapiji.

2.2.10 Neurološka evaluacija

Ovaj odeljak razmatra neurološke poremećaje koji uzrokuju sinkopu i liče na nju, kao i neurološke testove koji se sprovode kod sinkopa.

2.2.10.1 Klinički poremećaji

Disfunkcija ANS

Kod disfunkcije ANS, ANS nije u stanju da odgovori na fiziološke zahteve, što se manifestuje pojavom ortostatske hipotenzije. Hipotenzija posle napora i povezani poremećaji odnose se na hipotenziju koja nastaje neposredno nakon fizičkog napora. Postoje tri grupe poremećaja ANS.

Primarna disfunkcija ANS obuhvata degenerativne neurološke bolesti kao što su izolovana disfunkcija ANS, atrofija multiplih sistema, Parkinsonova bolest i demencija sa Lewijevim telima.

Sekundarna oboljenja ANS obuhvataju oštećenja ANS-a izazvana drugim bolestima, kao što su dijabetes mellitus, amiloidoza i razne polineuropatije.

Ortostatska hipotenzija izazvana lekovima je najčešći oblik OH; lekovi koji dovode do OH su antihipertenzivi, triciklični antidepressivi, diuretici, fenotiazini i alkohol. Dok su promene nastale u primarnim i sekundarnim oboljenjima ANS posledica njegovog strukturnog oštećenja, kod OH izazvane lekovima poremećaj je funkcionalne prirode.

Neurološka procena je potrebna kod primarnih poremećaja ANS-a. Upozoravajući znaci su rana pojava impotencije i poremećaji mokrenja, a kasnije Parkinsonizam i ataksija. Dalje upućivanje pacijenata sa sekundarnim poremećajem ANS-a i OH izazvane lekovima zavisi od toga koji lekar tretira trenutno oboljenje.

Cerebrovaskularni poremećaji

Supklavijalni steal sindrom se odnosi na preusmeravanje toka krvi u ruku preko vertebralne arterije zbog stenoze ili okluzije arterije subklavije. TIA se može javiti kada protok kroz vertebralnu arteriju nije dovoljan da ishrani i ruku i deo mozga tokom snažne upotrebe ruke.

Ovaj sindrom se najčešće javlja sa leve strane. Kada se dijagnostikuje ultrazvukom, 64% bolesnika je bez simptoma. TIA se najverovatnije javlja u slučaju fizičkog opterećenja jedne ruke. Ne postoje pouzdani izveštaji o izolovanom gubitku svesti bez fokalnih neuroloških simptoma i znakova kod ovog sindroma.

TIA koja se dovodi u vezu sa karotidnom arterijom ne uzrokuje tranzitorni gubitak svesti. Kada su skoro sve cerebralne arterije okludirane tranzitorna opstrukcija preostalih krvnih sudova koji ishranjuju veliki deo mozga mogu, ekstremno retko, uticati na stanje svesti samo u stojećem položaju. Najčešće se viđaju fokalni neurološki znaci.

TIA u vezi sa vertebro-bazilarnim sistemom može izazvati gubitak svesti, ali uvek su prisutni fokalni znaci, obično slabost ekstremiteta, ataksija, pareza okulomotora i orofaringealna disfunkcija. Za praktične svrhe TIA predstavlja fokalni deficit bez gubitka svesti, a sinkopa suprotno.

Migrena

Sinkope se češće javljaju kod bolesnika sa migrenama, oni imaju veću prevalencu sinkopa tokom života i kod njih se sinkope javljaju sa većom učestalošću. Sinkope i migrenozni napadi se obično ne javljaju zajedno kod ovih bolesnika.

Epilepsija

Epilepsija može biti uzrok tranzitornog gubitka svesti: pacijenti su nekomunikativni, padaju i kasnije imaju amneziju. Ovo se javlja samo u slučaju toničkih, kloničkih, toničko-kloničkih i atoničkih generalizovanih napada.

U absans epilepsiji kod dece i parcijalnoj kompleksnoj epilepsiji kod odraslih svest je izmenjena, ali nema gubitka svesti; ovi pacijenti ostaju u uspravnom položaju u toku napada, nasuprot tranzitornom gubitku svesti.

Potpuna relaksacija mišićne tokom gubitka svesti ne govori u prilog epilepsiji. Jedini izuzetak su atonički napadi, koji se javljaju retko i obično bez provokacije kod dece sa već postojećim neurološkim problemom. Pokreti tela mogu biti prisutni i kod sinkope i kod epilepsije. Kod epilepsije pokreti su trajanja do 1 min., a kod sinkope nekoliko sekundi. Trzaji tela kod epilepsije su grubi, ritmični i obično sinhronizovani, dok su oni kod sinkope asinhroni, manjeg obima i aritmični. Ipak, sinhroni trzaji se mogu javiti i kod sinkope, pa svedoci mogu pogrešno protumačiti ove pokrete. Kod sinkope pokreti se javljaju samo nakon početka gubitka svesti i nakon pada, što nije slučaj kod epilepsije.

Sinkope su obično provocirane, dok epileptični napadi nisu. Trigeri kod refleksne epilepsije, kao što su treperenje svetla, razlikuju se od onih kod sinkope. Tipična aura se sastoji od nadolazeće senzacije u abdomenu (epigastrična aura) i/ili neobičnog, neprijatnog mirisa. Ove senzacije se retko sreću kod sinkope. Preznojavanje i bledilo se ne javljaju kod epilepsije. Ugrizi jezika se češće javljaju kod epilepsije i lokalizovani su na strani jezika, dok su kod sinkope češći na vrhu jezika. Urinarna inkontinencija se javlja u oba slučaja. Pacijenti mogu biti dezorijentisani i zbunjeni duže vreme posle epileptičnog napada, dok je kod sinkope osveščivanje trenutno (Tabela 13). Glavobolja, bol u skeletnim mišićima, visok nivo CK i prolaktina su češći nakon epilepsije.

Tabela 13. Važnost anamneze za razlikovanje epilepsije od sinkope (adaptirano prema Hoefnagels et al)

Klinički podaci koji ukazuju na dijagnozu		
Verovatno epilepsija		Verovatno sinkopa
Simptomi pre događaja	Aura (kao što je neobičan miris)	Mučnina, povraćanje, nelagodnost u želucu, hladno preznojavanje (nervno posredovani) omaglice, zamagljen vid
Nalaz tokom gubitka svesti (podaci dobijeni od očevdaca)	Toničko-klonički pokreti obično duže traju i njihov početak se poklapa sa gubitkom svesti Klonički pokreti polovine tela Čisti automatizmi kao što su žvakanje usne, otvaranje usta, pojava pene u ustima (parcijalni napadi) Ugriz jezika Cijanoza	Toničko-klonički pokreti uvek kratko traju (<15 s) i počinju nakon gubitka svesti
Simptomi posle događaja	Produžena konfuzija Bolovi u mišićima	Obično kratkog trajanja mučnina, povraćanja, bledilo (nervno posredovani)
Drugi klinički podaci koji imaju manju vrednost (nisku specifičnost) za dijagnozu epilepsije		
Porodična anamneza Vreme događaja (noć) Bockanje, žarenje, peckanje pre napada Inkontinencija posle napada Povreda posle napada Glavobolja posle napada Pospanost posle napada Mučnina i nelagodnost u želucu		

Druge vrste napada

Katapleksija podrazumeva parezu/paralizu provociranu emocijama, obično tokom smeha. Pacijenti su svesni, tako da nema amnezije. Narkolepsija predstavlja stanje u kome se pored katapleksije javlja i dnevna pospanost.

Padovi i povređivanje mogu biti posledica sinkope; stariji bolesnici ne moraju biti svesni gubitka svesti. U pojedinim slučajevima poremećaji držanja, hoda i ravnoteže mogu imitirati pad kod sinkope.

Termin drop attack se varijabilno koristi za Menierovu bolest, atoničke epileptičke napade i neobjašnjene padove. Najjasnija upotreba ovog termina se odnosi na sredovečne žene (retko muškarce) koje iznenada padaju. One se sećaju samo udarca u podlogu. Neobjašnjeni padovi zaslužuju medicinsku pažnju.

2.2.10.2 Neurološki testovi

Elektroencefalografija

EEG nalaz je normalan između dva napada sinkope. Normalni interiktalni EEG ne može isključiti epilepsiju, ali uvek mora biti interpretiran u kliničkom kontekstu. Kada je nalaz nejasan, bolje odložiti postavljanje dijagnoze epilepsije nego je lažno potvrditi.

EEG nije neophodan kada je sinkopa najverovatniji uzrok tranzitornog gubitka svesti, ali jeste kada je epilepsija verovatni uzrok ili kada klinički podaci govore u prilog i jednog i drugog. EEG može biti koristan za postavljanje dijagnoze psihogene pseudosinkope ukoliko se snima tokom provociranog napada.

Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca

Dosadašnje studije nisu procenjivale imidžing tehnike u evaluaciji sinkopa. CT ili MR treba izbegavati kod nekomplikovanih sinkopa. Imidžing može biti neophodan tokom neurološke evaluacije.

Neurovaskularna ispitivanja

Dosadašnje studije ne ukazuju da je doppler ultrasonografija karotidnih arterija od značaja za bolesnike sa tipičnom sinkopom.

TREĆI DEO – lečenje

Opšti principi lečenja sinkopa

Osnovni cilj lečenja bolesnika sa sinkopom je produženje životnog veka, smanjenje mogućnosti povređivanja i prevencija ponavljanja sinkopa.

Značaj i prioritet ovih različitih ciljeva zavisi od uzroka sinkope. Npr. kod bolesnika sa komorskom tahikardijom kao uzrokom sinkope dominira rizik od smrtnog ishoda, dok kod bolesnika sa refleksnom sinkopom prioritet i značaj se pridaju prevenciji recidiva sinkope i/ili smanjenju povređivanja.

Poznavanje uzroka sinkope ima ključnu ulogu u odabiru terapije. Onog trenutka kada je uzrok otkriven, sledeći korak je procena mehanizma koji dovodi do sinkope. Npr. mehanizam je očigledan u slučaju AV bloka usled intraventrikularnih poremećaja u sprovođenju, ali mehanizam može biti i kompleksan u slučaju refleksne sinkope: da li je u pitanju kardioinhibitorni, vazodepresorni ili mešoviti odgovor.

Ispitivanje uzroka i mehanizma sinkope se izvodi u isto vreme i može voditi različitim oblicima lečenja (ili odsustvu lečenja). Npr. sinkopa tokom akutne faze infarkta miokarda donjeg zida je obično refleksnog porekla, a teška bradikardija, hipotenzija, ili oba, posledica su infarkta i treba ih lečiti kao komplikacije infarkta. Sa druge strane, ponavljane refleksne sinkope kao posledice teške bradikardije, hipotenzije ili oba u odsustvu akutne bolesti srca moraju se lečiti kao sinkopa. Na kraju, optimalno lečenje sinkope mora biti usmereno na uzrok globalne hipoperfuzije mozga. Ipak, ukoliko je uzrok nepoznat ili ne reaguje na terapiju (ne postoji specifično lečenje za degenerativni AV blok), lečenje treba usmeriti na mehanizam koji je odgovoran za hipoperfuziju mozga (pejsmejker terapija u gore navedenom primeru).

Okosnica lečenja bazira se na stratifikaciji rizika i identifikaciji specifičnih mehanizama kada je to moguće, kao što je sumirano na slici 8.

3.1 Lečenje refleksne sinkope i ortostatske intolerancije

Uvod

Ovaj odeljak se odnosi na mere i intervencije za prevenciju refleksnih sinkopa (vazovagalna, situaciona, sindrom karotidnog sinusa) i sinkopa koje nastaju kao sekundarni poremećaj usled disfunkcije ANS koje su praćene OH. Iako postoje mnogi fiziološki mehanizmi koji su uzrok sinkope, strategije za prevenciju sinkope se odnose na čitav spektar uzroka. Cilj terapije je primarno prevencija recidiva i udruženog povređivanja, kao i unapređenje kvaliteta života, ali ne i produženje preživljavanja.

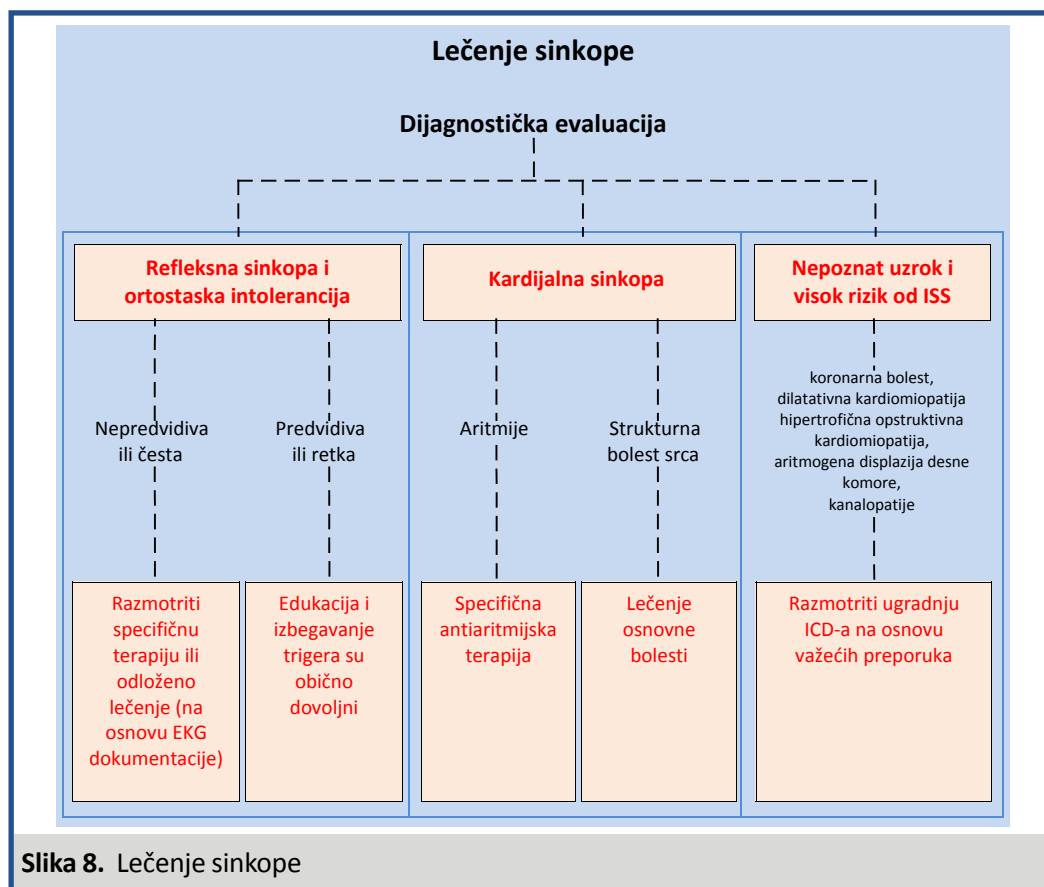
Promena načina života

Još od preporuka iz 2004. godine, najveći napredak u lečenju je zabeležen na polju promene načina života, zasnovan na osnovnom poznavanju fiziologije i kontrolisanim studijama.

Kamen temeljac nefarmakološkog lečenja bolesnika sa refleksnim sinkopama je edukacija i uveravanje u be-

Preporuke: Neurološko ispitivanje

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
Indikacije		
• Neurološko ispitivanje je indikovano kod pacijenata sa sumnjom da je epilepsija uzrok prolaznog gubitka svesti.	I	C
• Neurološko ispitivanje je indikovano kod sinkope uzrokovane disfunkcijom autonomnog nervnog sistema u cilju evaluacije osnovne bolesti.	I	C
• EEG, ultrazvuk vratnih arterija, kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca mozga nisu indikovani, osim u slučaju sumnje na nesinkopalni uzrok prolaznog gubitka svesti.	III	B



nignu prirodu ovog stanja. Uopšteno, inicijalni tretman obuhvata edukaciju, podizanje svesti i izbegavanje provocirajućih faktora (npr. zagušljive, tople prostorije, dehidracija), rano prepoznavanje prodromalnih simptoma i primena manevara za prekidanje epizode (npr. zauzimanje ležećeg položaja, fizički manevari za podizanje pritiska). Ukoliko je moguće, pokretačima mehanizma sinkope treba pristupiti direktno, kao što je slučaj supresija kašlja kod sinkope koja se javlja nakon kašlja. Oprezno izbegavanje supstanci koje snižavaju krvni pritisak (uključujući α blokatore, diuretike i alkohol) je važno.

Dodatni tretman može biti neophodan kod nepredvidivih i čestih sinkopa, posebno u slučaju:

- čestih sinkopa koje narušavaju kvalitet života;
- ponavljanih sinkopa sa/bez veoma kratkim prodromima, što izlaže pacijenta većem riziku od traume;
- kada se sinkopa javlja tokom visoko rizičnih aktivnosti (vožnja, upravljanje mašinama, letenje, sportska takmičenja).

3.1.1 Refleksna sinkopa

3.1.1.1 Terapijske opcije

Fizikalni manevari

Nefarmakološki fizikalni tretman se smatra novom linijom lečenja refleksne sinkope. Dva klinička istraživanja su pokazala da su izometrični fizikalni manevari za podizanje pritiska, nogama (ukrštanje nogu) ili rukama (stisak šake i zatezanje ruku), u mogućnosti da izazovu značajno povećanje krvnog pritiska tokom faze nadolazeće refleksne sinkope, što omogućava bolesniku da izbegne ili odloži gubitak svesti u većini slučajeva. Rezultati su potvrđeni u multicen-

tričnoj prospektivnoj studiji koja je procenivala efekte ovih manevara u svakodnevnom životu kod 223 bolesnika, starosti 38 ± 15 godina, sa ponavljanim refleksnim sinkopama i mogućnošću prepoznavanja prodromalnih simptoma: 117 bolesnika je randomizovano u grupu koja je lečena konvencionalnom terapijom, a 106 je osim konvencionalne terapije bilo obučeno za izvođenje ovih refleksa. Prosečno godišnje opterećenje sinkopom tokom perioda praćenja bilo je značajno niže u grupi bolesnika obučanih za izvođenje ovih manevara nego u kontrolnoj grupi ($p < 0,004$); 51% bolesnika lečenih konvencionalnom terapijom i 32% obučanih za izvođenje ovih fizikalnih manevara je imalo ponavljane sinkope ($p < 0,005$). Preživljavanje bez recidiva sinkope je bilo bolje u grupi koja je bila podvrgnuta lečenju, sa redukcijom relativnog rizika za 39% (95% interval poverenja, 11–53%). Nije bilo neželjenih efekata.

Tilt trening

Kod visoko motivisanih mladih bolesnika sa rekurentnim vazovagalnim simptomima koji su provocirani ortostatskim stresom, savetuje se progresivno produžavanje perioda stajanja u uspravnom položaju (tzv. tilt trening), što može dovesti do smanjenja recidiva sinkope. Međutim, ovaj vid lečenja je otežan nespremnošću bolesnika da duže vreme primenjuju ove vežbe, a četiri randomizovana kontrolisana istraživanja nisu uspele da potvrde kratkoročni efekat tilt treninga u redukciji pozitivnog odgovora na tilt testu.

Farmakoterapija

Mnogi lekovi su ispitivani u cilju lečenja refleksne sinkope, za većinu njih rezultati su razočaravajući. Na listi ispitivanih lekova nalaze se beta-blokatori, dizopiramid,

skopolamin, teofilin, epinefrin, etilefrin, midodrin, klonidin i inhibitori preuzimanja serotonina. Iako su rezultati u nekontrolisanim studijama ili kratkoročnim kontrolisanim studijama bili zadovoljavajući, nekoliko dugoročnih placebo-kontrolisanih prospektivnih studija nisu pokazale benefit primenjenog leka u odnosu na placebo, uz pojedine izuzetke.

S obzirom da kod refleksne sinkope izostaje adekvatna vazokonstrikcija perifernih krvnih sudova, korišćeni su α -agonisti (vazokonstriktori etilefrin i midodrin). Dve dvostruko slepe studije su pokazale naizgled suprotne efekte. Moya i saradnici su primenjivali etilefrin tokom jedne nedelje, a zatim je ponovljen tilt test, i nije nađena razlika između aktivne i placebo grupe. Nasuprot tome Kaufman i saradnici su primenjivali midodrin u jednoj dozi, sat vremena pre tilt testa, i nađena je značajna redukcija sinkope. Etilefrin je testiran u randomizovanoj placebo kontrolisanoj dvostruko slepoj kliničkoj studiji. Tokom perioda praćenja pacijenti su uzimali etilefrin 25 mg 2 puta na dan ili placebo i nije nađena razlika u učestalosti ili vremenu do pojave sinkope, prema tome izostali su dokazi koji bi podržali upotrebu etilefrina. Midodrin je ispitivan u tri manje randomizovane studije na bolesnicima sa čestim hipotenzivnim simptomima (>1 sinkopa/mesečno). Iako se definiše kao neurološki posredovana, postoji preklapanje u kliničkim karakteristikama bolesnika uključenih u ove studije sa drugim oblicima ortostatske intolerancije, što otežava interpretaciju rezultata istraživanja. Pozitivni rezultati su nađeni u jednoj maloj randomizovanoj studiji na pedijatrijskoj populaciji. Osnovna ograničenja midodrina su veći broj doza i ograničena dugoročna komplijansa. Neophodan je oprez kod upotrebe ovog leka kod starijih muškaraca zbog neželjenih efekata na urinarni trakt. Prema tome, ovi podaci pokazuju da dugoročno farmakološko lečenje α -agonistima može biti od male koristi u refleksnoj sinkopi, a dugoročni tretman se ne savetuje u slučaju retke pojave simptoma. Iako nije dokazano, samostalno primenjena jedna doza, npr. 1 h pre produženog stajanja ili izvođenja dnevnih aktivnosti koje obično provociraju sinkopu (tzv. strategije pilule u džepu), može biti korisna kod bolesnika koji su izmenili način života i koji su obučeni za fizikalne manevre. Mora se naglasiti da trenutno midodrin nije dostupan u svim evropskim zemljama.

Fludrokortizon se nije pokazao efikasnim u malim randomizovanim duplo slepim studijama kod dece. On se u velikoj meri koristi kod odraslih sa refleksnom sinkopom, ali nema istraživanja koja bi to opravdala.

Pretpostavlja se da beta blokatori smanjuju stepen aktivacije komorskih mehanoreceptora, što za posledicu ima negativan inotropni efekat u refleksnoj sinkopi. Ova teorija nije dokazana kliničkim istraživanjima. Izostaje opravdanost upotrebe beta-blokatora u drugim oblicima neuronalno posredovane sinkope. Oni mogu pogoršati bradikardiju kod sindroma karotidnog sinusa. Beta-blokatori su se pokazali kao neefikasni u pet od šest dugoročnih studija praćenja.

Pejsmejker terapija

Upotreba pejsinga kod refleksne sinkope je bila predmet istraživanja pet velikih multicentričnih, randomizo-

vanih, kontrolisanih studija koje su dale protivurečne rezultate. Selekcija bolesnika pre implantacije pejsmejker je vršena na osnovu odgovora na tilt testu. Uzimajući u obzir rezultate pet studija, posmatrano je 318 bolesnika. Sinkopa se ponovo javila kod 21% bolesnika lečenih pejsmejkerom i 44% onih koji nisu lečeni pejsmejkerom ($p < 0,001$). Nedavna meta-analiza dvostruko slepih studija ukazuje na neznačajnu redukciju sinkopa (17%), i 84% redukcije sinkopa u studijama gde kontrolna grupa nije lečena pejsmejkerima. Suboptimalni rezultati ne iznenađuju ukoliko znamo da pejsing može da utiče na kardioinhibitornu komponentu vazovagalnog refleksa, ali da uopšte nema efekat na vazodepresornu komponentu koja je često dominantna.

Dva nerandomizovana istraživanja su procenjivala efikasnost pejsinga kod bolesnika sa dokumentovanom asistolijom, putem ILR-a, tokom spontane sinkope. U studiji Suda i saradnika nakon implantacije pejsmejker, stopa sinkopa je smanjena sa 2.7 na godišnjem nivou na 0.45 na godišnjem nivou ($P = 0.02$). Studija ISSUE 2 je postavila hipotezu da je spontana asistolija, a ne odgovor na tilt testu, osnova za pejsmejker terapiju. Ovom studijom su praćena 392 bolesnika sa pretpostavkom refleksne sinkope i implantiranim ILR-om. Od 102 bolesnika sa poremećajima ritma u korelaciji sa simptomima, 53 su podvrgnuta loop recorderom vođenoj terapiji, kada je dominantno korišćen pejsmejker kod asistolije. Kod ovih bolesnika zapažena je značajna redukcija recidiva sinkopa u poređenju sa bolesnicima kod kojih je terapija određivana bez uzimanja u obzir loop recordera (10% vs. 41%, $P = 0.002$). Mora se naglasiti da ISSUE 2 studija nije bila randomizovana, ali je postavila osnove za takvo istraživanje koje je sada u toku, ISSUE 3.

Može se zaključiti da pejsmejker terapija ima malu ulogu kod refleksnih sinkopa, osim u slučaju teške spontane bradikardije registrovane produženim monitoringom.

3.1.1.2 Posebna stanja

Vazovagalna sinkopa

Lečenje ovog stanja je navedeno ranije.

Potrebno je istaći nekoliko činjenica. Tilt table test se može primenjivati kao sredstvo za obuku bolesnika da prepoznaju rane prodromalne simptome. Sve bolesnike bi trebalo obučiti za izvođenje manevara za održavanje krvnog pritiska, koji sada čine osnovu terapije zajedno sa edukacijom i podizanjem sigurnosti. Kod bolesnika kod kojih se nesvestice i dalje javljaju uprkos adekvatnoj promeni načina života i manevrima protiv naglog pada krvnog pritiska, može se razmotriti tilt trening, posebno kod mlađih, veoma simptomatskih, visoko motivisanih bolesnika, uprkos niskoj efikasnosti, jer ove mere mogu podići nivo sigurnosti bolesnika bez pojave neželjenih efekata.

Situaciona sinkopa

Strategije za lečenje su slične kao kod vazovagalne sinkope. Tretman u većini slučajeva situacionih sinkopa podrazumeva izbegavanje situacija koje provociraju nastanak sinkope. Izbegavanje takvih situacija može biti otežano, ali sam odgovor može biti ublažen održavanjem centralnog volumena, zauzimanjem bezbednog položaja i sporije promene položaja.

Preporuke: Lečenje refleksne sinkope

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
• Objašnjenje dijagnoze, uveravanje u njenu benignu prirodu i objašnjenje rizika od ponavljanja napada su indikovani kod svih pacijenata.	I	C
• Izometrijski fizikalni manevri za podizanje pritiska su indikovani kod pacijenata sa prodromom.	I	B
• Ugradnju pejsmejkeera treba razmotriti kod pacijenata sa dominantnim kardioinhibitornim sindromom karotidnog sinusa.	IIa	B
• Ugradnju pejsmejkeera treba razmotriti kod pacijenata sa čestim refleksnim sinkopama, starijim od 40 godina i dokumentovanim spontanom kardioinhibitornim odgovorom tokom monitoringa.	IIa	B
• Midodrin može biti indikovano kod pacijenata sa vazovagalnom sinkopom refraktornom na promenu načina života.	IIb	B
• Tilt trening može biti koristan za edukaciju pacijenata, ali dugoročni rezultat zavisi od komplijanse.	IIb	B
• Ugradnja pejsmejkeera može biti indikovana kod pacijenata sa tilt-indukovanim kardioinhibitornim odgovorom sa čestim, ponavljanim, nepredvidivim sinkopama, starijim od 40 godina, kod kojih su drugi načini lečenja bili neefikasni.	IIb	C
• Ugradnja pejsmejkeera nije indikovana u odsustvu dokumentovanog kardioinhibitornog refleksa.	III	C
• Beta blokatori nisu indikovani.	III	A

Sindrom karotidnog sinusa

Pejsmejker terapija je značajna kod sindroma karotidnog sinusa i, iako su sprovedena samo dva mala randomizovana kontrolisana istraživanja, pokazano je da je ona terapija izbora kada se dokumentuje značajna bradikardija. Samo atrijski pejsing nije adekvatan za sindrom karotidnog sinusa, dvokomorski pejsing se više preferira u odnosu na pejsing samo iz komore. Još uvek ne postoje randomizovane studije koje bi ispitali lečenje dominantno vazodepresornog sindroma karotidnog sinusa, što bi se odnosilo i na druga vazodepresorna stanja.

3.1.2 Ortostatska hipotenzija i sindromi ortostatske intolerancije

Preporuke: Lečenje ortostatske hipotenzije

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
• Adekvatan unos tečnosti i soli mora se održavati.	I	C
• Midodrin se može koristiti kao dodatna terapija ako je potrebno.	IIa	B
• Fludrokortizon se može koristiti kao dodatna terapija ako je potrebno.	IIa	C
• Fizikalni manevri za podizanje pritiska mogu biti indikovani.	IIb	C
• Abdominalni pojasevi i/ili kompresivne čarape za smanjivanje preraspodele krvi u venske pulove mogu biti indikovani.	IIb	C
• Spavanje u krevetu za uzdignutim uzglavljem (>10°) da bi se povećao volumen tečnosti može biti indikovano.	IIb	C

Edukacija o samoj prirodi stanja zajedno sa savetima o načinu života mogu značajno poboljšati ortostatske simptome, čak i ako je porast krvnog pritiska relativno mali (10–15 mmHg); podizanje krvnog pritiska do autoregulatornog nivoa predstavlja značajnu funkcionalnu

razliku. Holter monitoring krvnog pritiska može biti od pomoći u identifikovanju abnormalnih dnevnih obrazaca. Takođe, na ovaj način se može identifikovati noćna hipertenzija.

Osnovni tretman kod lekovima indukovane disfunkcije autonomnog nervnog sistema je eliminacija štetnog agensa. Uvećanje ekstracelularnog volumena je značajan cilj terapije. Kod bolesnika koji nemaju hipertenziju savetuje se uzimanje dovoljno soli i adekvatan unos tečnosti, cilj je 2–3 l dnevno i 10 gr NaCl. Brz unos hladne vode se opisuje kao efikasan način za suprotstavljanje ortostat-skoj intoleranciji i posprandijalnoj hipotenziji. Spavanje u krevetu sa uzdignutim uzglavljem (10°) prevenira noćnu poliuriju, a održava povoljnu distribuciju telesnih tečnosti i povoljno utiče na noćnu hipertenziju.

Preraspodela krvi u venske pulove kod starijih bolesnika se može umanjiti upotrebom različitih pojaseva i kompresivnih čarapa. Manevri za suprotstavljanje padu krvnog pritiska kao što su prekrštanje nogu i čučanj treba ohrabrivati kod bolesnika sa upozoravajućim simptomima koji mogu da ih izvedu.

Nasuprot refleksnoj sinkopi, upotreba alfa agonista, midodrina, korisna je kao dodatna terapija prvoj liniji lečenja kod bolesnika sa hroničnim oštećenjima autonomnog nervnog sistema. Ne može se smatrati lekom, niti je koristan kod svih bolesnika, ali je veoma koristan kod pojedinih. Nema sumnje da midodrin povećava krvni pritisak u oba položaja, uspravnom i ležećem, i samim tim poboljšava simptome ortostatske hipotenzije. Midodrin (5–20 mg, tri puta dnevno) se pokazao kao efikasan u tri randomizovane, placebo kontrolisane studije.

Fludrokortizon (0.1–0.3 mg jednom dnevno) je mineralokortikoid koji stimuliše renalnu retenciju natrijuma i na taj način uvećava ekstracelularni volumen tečnosti. Dokazi u korist fludrokortizona dolaze iz dve manje opservacione studije (kombinovan sa spavanjem na uzdignutom uzglavlju) i jedne dvostruko slepe studije na 60 bolesnika; opservacione studije su pokazale hemodinamski benefit, bolesnici su imali manje simptoma i viši krvni pritisak.

Preporuke: Lečenje sinkope uzrokovane aritmijama

Preporuke	Klasa preporuka	Nivo dokaza
• Sinkopa uzrokovana aritmijama mora biti lečena kauzalnom terapijom.	I	B
Pejsmejker terapija		
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora kod kojih se sinkopa javlja usled sinusnog aresta (korelacija između simptoma i EKG-a).	I	C
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora, sinkopom i abnormalnim CSNRT.	I	C
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa bolešću sinusnog čvora, sinkopom i asimptomatskim pauzama > 3 sekunde (sa mogućim izuzetkom mladih, utreniranih osoba, tokom sna i kod uzimanja određenih lekova).	I	C
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa sinkopom i AV blokom II stepena – Mobitz II ili kompletnim AV blokom.	I	B
• Pejsmejker je indikovano kod pacijenata sa sinkopom, blokom grane i pozitivnim elektrofiziološkim ispitivanjem.	I	B
• Pejsmejker treba razmotriti kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom i blokom grane.	IIa	C
• Pejsmejker može biti indikovano kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom i bolešću sinusnog čvora sa perzistentnom asimptomatskom sinusnom bradikardijom.	IIb	C
• Pejsmejker nije indikovano kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom bez dokaza o poremećaju sprovođenja impulsa.	III	C
Kateterska ablacija		
• Kateterska ablacija je indikovana kod pacijenata sa sinkopom usled SVT ili VT u odsustvu strukturne bolesti srca (sa izuzetkom atrijalne fibrilacije).	I	C
• Kateterska ablacija može biti indikovana kod pacijenata sa sinkopom koja je uzrokovana brzom atrijalnom fibrilacijom.	IIb	C
Antiaritmici		
• Antiaritmici, uključujući lekove za kontrolu frekvence, indikovani su kod pacijenata sa sinkopom koja je uzrokovana brzom atrijalnom fibrilacijom.	I	C
• Medikamentna terapija se može razmotriti kod pacijenata sa sinkopom usled SVT ili VT kada kateterska ablacija nije moguća ili je bila neuspešna.	IIb	C
Implantabilni kardioverter defibrilator (ICD)		
• ICD je indikovano kod pacijenata sa dokumentovanom VT i strukturnom bolešću srca.	I	B
• ICD je indikovano kada je elektrofiziološkim ispitivanjem indukovana sustained monomorfna VT kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda.	I	B
• ICD treba razmotriti kod pacijenata sa dokumentovanom VT i naslednim kardiomiopatijama i kanalopatijama.	IIa	B

CSNRT – korigovano vreme oporavka sinusnog čvora, SVT – supraventrikularna tahikardija, VT – ventrikularna tahikardija

Dopunski i tretmani koji nisu tako često u upotrebi, sami ili u kombinaciji, uključuju dezmopresin kod bolesnika sa noćnom poliurijom, okteotrid kod postprandijalne hipotenzije, eritropoetin kod anemije, piridostigmin, upotreba pomagala tokom hoda, češći a manji obroci, i redovno vežbanje abdominalne muskulature i donjih ekstremiteta, posebno plivanje.

3.2 Poremećaji srčanog ritma kao primarni uzrok

Ciljevi lečenja su prevencija ponavljanja simptoma, poboljšanje kvaliteta života i produžavanje dužine života.

Osnova sinkope u ovim situacijama je multifaktorijska i zavisi od komorske frekvence, funkcije leve komore i adekvatne vaskularne kompenzacije (uključujući potencijalni uticaj neurološki posredovanih refleksa).

3.2.1 Disfunkcija sinusnog čvora

Uopšteno, pejsmejker terapija je indikovana i ima dokazano visoku efikasnost kod bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora kada je pokazano da je bradiaritmija od-

govorna za nastanak sinkope (EKG tokom spontane sinkope), ili kod bolesnika sa abnormalnim SNRT. Permanentan pejsing može često dovesti do poboljšanja simptomatologije, ali ne mora da utiče na preživljavanje. Uprkos adekvatnom pejsingu, sinkopa se ponovo javlja kod približno 20% bolesnika tokom dugoročnog praćenja. Objašnjenje je u tome što postoji česta povezanost vazodepresornih refleksnih mehanizama sa bolešću sinusnog čvora. Nedavno razvijeni modaliteti atrijalnog pejsinga sa minimalnim komorskim pejsingom se preporučuju kao alternativa konvencionalnom DDDR pejsingu kod bolesnika kod kojih je neophodna prevashodno atrijalna stimulacija.

Eliminacija lekova koji mogu pogoršati ili demaskirati sklonost bradikardiji je važna u prevenciji ponavljanog javljanja sinkope. Međutim, kada supstitucija nije izvodljiva, pejsmejker je neophodan. Perkutane elektrofiziološke tehnike (radiofrekventna kateterska ablacija) za kontrolu atrijalnih tahiaritmija su postale sve značajnije kod bolesnika sa tahi-bradi sindromom (jednog oblika bolesti sinusnog čvora), ali se još uvek koriste retko u cilju primarne prevencije sinkope.

3.2.2 Bolest atrio-ventrikularnog sprovodnog sistema

Srčani pejsing je terapija izbora kod sinkope povezano sa simptomatskim AV blokom. Indikacije i mod pejsinga kod AV bloka su nedavno revidirane. U poslednje vreme se više pažnje poklanja mogućim neželjenim efektima permanentnog pejsinga iz vrha desne komore, a o alternativnim mestima pejsinga postoje oprečna mišljenja. Biventrikularni pejsing treba razmotriti kod onih bolesnika sa indikacijom za pejsmejker terapiju zbog AV bloka i snižene EF leve komore, srčane insuficijencije i proširenog QRS kompleksa.

3.2.3 Paroksizmalne supraventrikularne i komorske tahikardije

Kod bolesnika sa paroksizmalnom AVNRT i AVRT ili tipičnim AFL koji su u vezi sa pojavom sinkope, kateterska ablacija je terapija izbora. Kod ovih bolesnika medikamentna terapija je ograničenog uspeha i smatra se samo premošćavanjem do ablacije. Kod bolesnika sa sinkopom i atrijalnom fibrilacijom ili atipičnim atrijalnim flaterom iz leve pretkomore odluka je individualna.

Sinkopa kao posledica torsade de pointes nije retkost i u svojoj stečenoj formi rezultat je upotrebe lekova koji produžavaju QT interval. Lečenje podrazumeva hitno obustavljanje terapije. Kateterska ablacija i medikamentna terapija su osnova lečenja sinkope kao posledica komorske tahikardije koja se javlja na normalnom srcu ili u slučaju postojanja poremećene srčane funkcije srednjeg stepena. ICD je indikovano kod bolesnika sa sinkopom i značajno oštećenom funkcijom srca i VT ili VF, ali bez mogućnosti uklanjanja uzroka. Iako kod ovih bolesnika ICD ne prevenira ponovno javljanje sinkope, indikovano je u cilju redukcije rizika za naprasnu srčanu smrt.

3.2.4 Disfunkcija implantabilnih uređaja

Neretko implantabilni sistemi za pejsing se dovode u vezu sa provokacijom presinkope ili sinkope. Češće se, međutim, sinkopa kod ovih bolesnika javlja nevezano za sam uređaj.

Kada se sinkopa može pripisati implantiranom uređaju, ona se javlja kao posledica deplecije baterije ili njenog pražnjenja, ili dislokacije elektrode. Tada je indikovana zamena elektrode ili uređaja što eliminiše problem. Alternativno, neki bolesnici mogu imati sinkopu zbog pejsmejker sindroma, posebnog stanja koje inkorporira mnoge moguće mehanizme hipotenzije. Kod pejsmejker sindroma sa retrogradnim AV sprovođenjem, poželjno je reprogramiranje uređaja, iako je često neophodna njegova zamena (npr. zamena jednodokomorskog pejsmejкера dvodokomorskim). ICD se mogu povezati sa sinkopom najčešće i zbog adekvatnog pražnjenja kada se ono javi suviše kasno za prevenciju gubitka svesti. Reprogramiranje uređaja (agresivniji antitahikardija pejsing i/ili raniji šok) delimično je rešenje problema. Kod ovih bolesnika, primena antiaritmika ili kateterske ablacije može biti od pomoći.

3.3 Sinkopa kao posledica strukturne bolesti srca ili kardiovaskularne bolesti

Kod bolesnika sa sinkopom koja nastaje kao posledica strukturne bolesti srca, uključujući kongenitalne malformacije srca ili kardiopulmonalne bolesti, cilj lečenja je ne samo prevencija javljanja sinkopa već i lečenje osnovne bolesti i smanjenje rizika za naprasnu srčanu smrt.

Strukturna bolest srca ili kardiopulmonalna bolest može biti prisutna kod nekih bolesnika sa sinkopom, a njena incidenca je veća kod starijih bolesnika. Samo prisustvo srčanog oboljenja ne znači da je sinkopa povezana sa srčanim poremećajem koji se nalazi u osnovi. Neki od ovih bolesnika imaju tipične refleksne sinkope, ali kod drugih sa infarktom miokarda donjeg zida ili aortnom stenozom, osnovna bolest može imati značajnu ulogu u potenciranju refleksnih mehanizama. Takođe, kod mnogih od ovih bolesnika, srčano oboljenje koje se nalazi u osnovi može biti supstrat za nastanak supraventrikularnih ili ventrikularnih aritmija koje uzrokuju sinkopu.

Lečenje sinkope povezano sa strukturnom bolešću srca varira u zavisnosti od dijagnoze. Kod bolesnika sa sinkopom kao posledicom teške aortne stenozе ili atrijalnog miksoma, indikovano je hirurški tretman osnovne bolesti. Kod bolesnika kod kojih se sinkopa javila kao posledica akutne kardiovaskularne bolesti, kao što je embolija pluća, infarkt miokarda ili perikardna tamponada, lečenje treba usmeriti na osnovnu bolest. Kod hipertrofične kardiomiopatije (sa ili bez opstrukcije izlaznog trakta leve komore) često je neophodan specifičan tretman poremećaja ritma; kod većine bolesnika treba implantirati ICD u cilju prevencije naprasne srčane smrti. Nema podataka o efektu smanjenja gradijenta u izlaznom traktu leve komore i olakšanju u pogledu sinkopa. Kod sinkope koja je povezana sa miokardnom ishemijom, medikamentna terapija i/ili revaskularizacija su adekvatna terapija u većini slučajeva. Sa druge strane, kada je sinkopa uzrokovana primarnom plućnom hipertenzijom ili restriktivnom kardiomiopatijom, često je nemoguće adekvatno prevazićiženje osnovnog problema. Drugi, ređi, uzroci sinkope uključuju opstrukciju ulaznog trakta leve komore kod bolesnika sa mitralnom stenozom, opstrukcija izlaznog trakta desne komore i desno levi šant kao posledica stenozе plućne arterije ili plućne hipertenzije.

3.4 Sinkope nepoznatog uzroka kod bolesnika sa visokim rizikom za naprasnu srčanu smrt

Kod bolesnika sa visokim rizikom za SCD lečenje organskog oboljenja je poželjno u cilju redukcije smrtnog rizika ili po život opasnih kardiovaskularnih događaja, iako je tačan mehanizam sinkope nepoznat ili nesiguran na kraju kompletne evaluacije. Kod ovih bolesnika primarni cilj lečenja je redukcija rizika za smrtni ishod.

Važno je imati na umu da iako postoji specifičan tretman za osnovnu bolest, pacijent i dalje može imati rizik za ponovno javljanje sinkope. Npr. bolesnici sa implantiranim ICD-om mogu i dalje imati rizik za ponovno javljanje sinkope zbog toga što se na taj način smanjuje rizik za SCD, ali ne utiče na eventualni mehanizam sinkope. Analizom rezultata studije SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) pokazano je da ICD nije štiti-

Preporuke: Indikacije za ugradnju ICD-a kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom i visokim rizikom od iznenadne srčane smrti

Klinička situacija	Klasa preporuka	Nivo dokaza	Komentar
• Kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom sa izrazito sniženom EF ili srčanom insuficijencijom, ICD je terapija indicirana prema važećim preporukama.	I	A	
• Kod pacijenata sa neishemijskom kardiomiopatijom sa izrazito sniženom EF ili srčanom insuficijencijom, ICD je terapija indicirana prema važećim preporukama.	I	A	
• Kod hipertrofične kardiomiopatije ugradnju ICD-a treba razmotriti kod visokorizičnih pacijenata.	IIa	C	Kod niskorizičnih pacijenata razmotriti ILR.
• Kod aritmogene dispolizije desne komore ugradnju ICD-a treba razmotriti kod visokorizičnih pacijenata.	IIa	C	Kod niskorizičnih pacijenata razmotriti ILR.
• Kod Brugada sindroma ugradnju ICD-a treba razmotriti kod pacijenata sa spontanom tipom I.	IIa	B	U odsustvu spontanog tipa I razmotriti ILR.
• Kod pacijenata sa long QT sindromom ugradnju ICD-a u kombinaciji sa beta-blokatorima treba razmotriti kod pacijenata pod rizikom.	IIa	B	Kod niskorizičnih pacijenata razmotriti ILR.
• Kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom bez izrazito snižene EF ili srčane insuficijencije i negativnom programiranom električnom stimulacijom ugradnja ICD-a se može razmotriti.	IIb	C	Razmotriti ILR radi pomoći u definisanju porekla neobjašnjene sinkope.
• Kod pacijenata sa neishemijskom kardiomiopatijom bez izrazito snižene EF ili srčane insuficijencije ugradnja ICD-a se može razmotriti.	IIb	C	Razmotriti ILR radi pomoći u definisanju porekla neobjašnjene sinkope.

EF – ežekciona frakcija, ILR – implantabilni loop recorder

tio od ponavljanih sinkopa u poređenju sa amiodaronom ili placebom. Ovo ukazuje na potrebu za detaljnom identifikacijom mehanizma sinkope i specifičnog tretmana koliko je to moguće.

3.4.1 Ishemijska i neishemijska kardiomiopatija

Rizik od smrtnog ishoda kod bolesnika sa akutnom ili hroničnom koronarnom bolešću i sniženom funkcijom leve komore je povećan. Ovo zahteva evaluaciju ishemijske i, ukoliko je indicirano, revaskularizaciju. Međutim, evaluacija aritmije, uključujući i EPS sa programiranom komorskom stimulacijom, i nakon revaskularizacije može biti neophodna, jer supstrat za maligne komorske poremećaje ritma i dalje postoji nakon revaskularizacije. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom i indikacijom za ICD prema sadašnjim preporukama treba da dobiju ICD pre i nezavisno od evaluacije mehanizma sinkope. Ova grupa bolesnika uključuje bolesnike sa ishemijskom ili neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom i sniženom EF leve komore (raspona <30% do <40% i NYHA klasa ≥ II, prema važećim preporukama).

Malo je podataka koji se tiču neobjašnjenih sinkopa kod bolesnika sa ishemijskom ili dilatativnom kardiomiopatijom. Prospektivna podstudija AVID studije (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) pokazala je da bolesnici sa sinkopom imaju važan benefit od ICD-a u pogledu preživljavanja. Benefit u preživljavanju kod bolesnika sa implantiranim ICD-om je pokazana u više manjih retrospektivnih studija. Međutim, bolesnici sa sinkopom i srčanom insuficijencijom nose veći rizik za smrtni ishod ne uzimajući u obzir uzrok sinkope. Nedavna analiza SCD-HeFT je pokazala da su adekvatni šokovi

ICD-a češći kod bolesnika sa sinkopom; ipak ICD nije štiti od recidiva sinkope.

Na dva kraja jednog spektra nalazimo bolesnike sa očuvanom EF leve komore i negativnom EPS koji ne zahtevaju agresivno lečenje ICD-om, i na drugom kraju su oni sa srčanom insuficijencijom i teškim oštećenjem funkcije leve komore kojima je neophodan ICD uprkos činjenici da im neće pružiti zaštitu od ponavljanih sinkopa. U ovoj grupi je nađeno da je mortalitet bio viši kod bolesnika sa sinkopom nego kod onih bez.

3.4.2 Hipertrofična kardiomiopatija

Neobjašnjena sinkopa je major faktor rizika za SCD kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, posebno ukoliko se javila u bliskom vremenskom periodu (<6 meseci) do evaluacije (relativni rizik >5). Nasuprot tome, stariji bolesnici (>40 godina) sa davnim epizodama sinkopa (>5 godina pre evaluacije) i bolesnici sa tipičnom anamnezom za vazovagalnu sinkopu imaju nizak rizik za SCD. Međutim, osim spontano terminirajuće komorske aritmije, mnogi drugi mehanizmi mogu uzrokovati sinkopu kod hipertrofične kardiomiopatije, uključujući SVT, tešku opstrukciju izlaznog trakta leve komore, bradiaritmiju, pad krvnog pritiska kao tokom fizičkog opterećenja i refleksnu sinkopu. Prisustvo ili odsustvo drugih faktora rizika za SCD, kao što su SCD u porodici, česte kratkotrajne VT, hipotenzija tokom fizičkog opterećenja, ili značajna hipertrofija, mogu pomoći u determinaciji rizika. Opservacione studije su pokazale da je ICD terapija efektivna kod visokorizičnih bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom.

3.4.3 Aritmogeno displazija desne komore

Sinkopa se javlja kod oko jedne trećine bolesnika sa aritmogenom displazijom desne komore (ARVD) upućenih u tercijarne zdravstvene centre. Indikacija za implantaciju ICD-a kod ovih bolesnika su mlađi bolesnici, ekstenzivna disfunkcija desne komore, zahvaćena leva komora, polimorfne VT, kasni komorski potencijali, epsilon talas, porodična istorija SCD, u odsustvu drugih konkurentnih dijagnoza. U jednoj multicentričnoj studiji sprovedenoj na 132 bolesnika u cilju evaluacije uticaja ICD-a na prevenciju SCD, bolesnici sa neobjašnjenom sinkopom imali su približno 15% adekvatnih šokova godišnje, što je slično bolesnicima sa srčanim zastojem ili komorskom tahikardijom sa hemodinamskim kolapsom.

3.4.4 Bolesnici sa primarno električnom bolešću srca

Neobjašnjena sinkopa se smatra zloslutnim nalazom kod bolesnika sa hereditarnim anomalijama srčanih jonjskih kanala. Implantaciju ICD-a treba pažljivo razmotriti u odsustvu drugih konkurentnih dijagnoza ili kada se komorska tahiaritmija ne može isključiti kao uzrok sinkope. Ipak, mehanizam sinkope može biti heterogen, kod nekih uzrok je po život opasna aritmija, kod drugih mnogo benignija etiologija, npr. refleksni mehanizam. Tako da u ovom slučaju sinkopa ne znači nužno i visok rizik za ozbiljan po život opasan kardiovaskularni događaj i doprinosi nižoj senzitivnosti nego istorija dokumentovanog srčanog zastoja. Kod long QT sindroma, posebno kod onih sa LQTS2 i LQTS3, prediktori lošijeg ishoda su: veći broj kardijalnih događaja pre 18. godine života, veoma produžen QT interval i ženski pol. Bolesnici sa Brugada sindromom tip I na elektrokardiogramu imaju lošiju prognozu nego oni sa tipom II ili lekovima indukovani oblici. Korist ICD-a kod bolesnika sa sinkopom je kontroverzna i nesumnjivo se više dovodi u pitanje nego kod bolesnika koji su preživeli srčani zastoj. U najvećoj multicentričnoj studiji na 220 bolesnika sa Brugada sindromom i implantiranim ICD-om, uključujući 8 bolesnika (8%) sa istorijom srčanog zastoja i 88 bolesnika (40%) sa istorijom sinkope, stopa adekvatnih šokova bila je 22 i 10% respektivno, tokom prosečnog perioda praćenja od 38 ± 27 meseci. Broj pražnjenja defibrilatora kod bolesnika sa sinkopom je bio sličan kao kod asimptomatskih bolesnika. U nedavnoj studiji koja je evaluirala ishod 59 bolesnika sa Brugada sindromom kod kojih je implantiran ICD, nijedan od 31 bolesnika sa sinkopom nije imao adekvatnu aktivaciju defibrilatora tokom prosečnog perioda praćenja od 39 meseci, adekvatna terapija je primenjena kod bolesnika koji su imali srčani zastoj; obrnuto, stopa komplikacija je bila visoka.

Međutim, diferencijalna dijagnoza između malignih i benignih formi je obično veoma otežana u slučaju naslednih poremećaja primenjujući konvencionalnu dijagnostiku. Kao posledica toga, kod pojedinih bolesnika postoji potreba za detaljnijom dijagnostikom mehanizma sinkope (ILR) pre odluke od ICD terapiji, iako su postojeći podaci nedovoljni za izradu adekvatnih preporuka. Malo dostupnih podataka o bolesnicima sa sinkopom i short QT sindromom nisu dovoljni za bilo kakve preporuke.

ČETVRTI DEO – SPECIJALNA PITANJA (Posebni klinički problemi)

4.1 SINKOPA KOD STARIH

Najčešći uzrok sinkope kod starih bolesnika je ortostatska hipotenzija, refleksna sinkopa, posebno sindrom karotidnog sinusa i poremećaji srčanog ritma. Različite forme mogu postojati udruženo kod nekog bolesnika, što otežava postavljanje dijagnoze. Broj hospitalizacija u vezi sa ortostatskom hipotenzijom se uvećava progresivno sa godinama: 4.2% kod bolesnika starosti 65–74 godine i 30.5% kod bolesnika starijih od 75 godina. Kod simptomatskih bolesnika, smatra se da oko 25% njih ima OH u vezi sa starenjem; podsetimo se da je OH često posledica uzimanja nekih lekova ili primarne ili sekundarne atrijalne fibrilacije. Sistolna hipertenzija u ležećem položaju je često prisutna kod starih bolesnika sa OH i komplikuje lečenje, uzimajući u obzir da većina lekova koji se koriste za lečenje OH pogoršavaju hipertenziju i obrnuto. Sindrom karotidnog sinusa koji se manifestuje kardioinhibitornim odgovorom je uzrok simptoma kod čak do 20% starih bolesnika sa sinkopom. Vazodepresorni odgovor kod starih bolesnika se javlja sa gotovo jednakom učestalošću, ali je njegova potencijalna uloga kod sinkopa manje jasna.

Dijagnostika

Prateći standardizovan algoritam definitivna dijagnoza se može postaviti >90% starih bolesnika sa sinkopom.

Neki aspekti istorije bolesti, koje je nekada teško dobiti, od izuzetne su važnosti kod starih bolesnika. Sinkope koje se javljaju ujutru govore u prilog OH. Jedna trećina bolesnika starijih od 65 godina uzima tri ili više propisanih lekova koji mogu doprineti pojavi sinkope. Pokazalo se da prekid njihovog uzimanja smanjuje recidive sinkope i padova. Anamneza u vezi sa uzimanjem lekova treba da obuhvati vremensku povezanost sa uzimanjem leka. Anamneza takođe mora da obuhvati komorbiditete, povezanost sa fizičkom slabošću i lokomotornim invaliditetom.

Kretanje, nestabilnost i spori zaštitni refleksi su prisutni kod 20–50% starih. U ovim okolnostima umerene hemodinamske promene, nedovoljne da uzrokuju sinkopu, manifestuju se padovima. Stoga je neophodno uzeti podatke od svedoka, iako ovo nije moguće u čak 60% slučajeva.

Kognitivna oštećenja su prisutna kod 5% starijih od 65 godina i 20% starijih od 80 godina. Ova pojava može oslabiti sećanje na pad ili sinkopu. Kognitivni status treba odrediti kao dodatak ostalim podacima (socijalne prilike, podaci o povređivanju, uticaj na samopouzdanje i sigurnost, sposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti).

Inicijalna evaluacija je dovoljna za postavljanje dijagnoze u manjem procentu nego kod mlađih bolesnika zbog toga što su simptomi koji sugerišu vazovagalnu sinkopu ređi kod starih bolesnika. Često je neophodna procena funkcije autonomnog nervnog sistema (masaža karotidnog sinusa, tilt test).

Evaluacija neurološkog i lokomotornog sistema, uključujući i kretanje, kao i održavanje ravnoteže, korisna

je. Ukoliko postoji sumnja na kognitivni deficit treba uraditi procenu mentalnog statusa (Mini Mental State Examination). Preostala klinička i dijagnostička ispitivanja su ista kao kod mlađih bolesnika, izuzev masaže karotidnog sinusa u ležećem i uspravnom položaju.

Neki važni aspekti dijagnostičkih testova i korišćenja uređaja kod starih pacijenata su navedeni u daljem tekstu:

- ortostatska hipotenzija nije uvek reproducibilna kod starih pacijenata (naročito hipotenzija koja je povezana sa lekovima ili starošću), stoga merenje krvnog pritiska u cilju testiranja ortostaze treba ponavljati, najbolje ujutru i/ili neposredno nakon sinkope;
- od velikog je značaja korišćenje MKS, čak i kod nespecifičnog hipersenzitivnog karotidnog sinusa kod pacijenata bez istorije sinkope;
- za procenu refleksne sinkope kod starih pacijenata, tilt test je dobro podnošljiv i bezbedan, sa stopom pozitivnog odgovora sličnom onoj kod mlađih pacijenata, naročito nakon upotrebe nitroglicerina;
- 24-časovno praćenje krvnog pritiska može biti od pomoći ukoliko se sumnja na nestabilnost krvnog pritiska (izazvanog lekovima ili nakon obroka);
- zbog velike učestalosti aritmija, ILR može biti od velike koristi kod starih pacijenata sa neobjašnjivom sinkopom.

Ispitivanje osetljivih (slabih) starijih bolesnika

Starost nije kontraindikacija za procenu i lečenje. Međutim, kod bolešljivih starih bolesnika, strogost protokola za evaluaciju zavisi od komplikacije, kao i od prognoze. Evaluacija pokretnih, nezavisnih, kognitivno normalnih bolesnika mora se izvoditi kao i kod mlađih bolesnika.

Merenje ortostatskog krvnog pritiska, CSM i tilt test se dobro tolerišu, čak i kod osetljivih starih bolesnika sa neznatnim oštećenjem kognitivnih funkcija.

Kod osetljivih starih bolesnika postoji veliki broj faktora rizika, pa razlikovanje padova od sinkope može biti otežano. U jednoj skorašnjoj studiji simptomatski stari bolesnici sa kognitivnim oštećenjem imali su u proseku pet faktora rizika za sinkopu ili padove. Postoje dokazi da modifikacija nekih kardiovaskularnih faktora rizika za sinkopu/padove smanjuje incidencu pojave ovih događaja kod starih osetljivih bolesnika, čak i onih sa demencijom, ali ne i kod institucionalizovanih starih bolesnika. Uticaj hipotenzije i aritmije na kognitivno propadanje kod pacijenata sa demencijom ostaje nepoznat.

4.2 Sinkopa kod pedijatrijskih bolesnika

Dijagnostička procena

Dijagnostička procena kod pedijatrijskih pacijenata vrlo je slična proceni kod odraslih. Najčešće je u pitanju refleksna sinkopa, ali u retkim slučajevima sinkopa može biti manifestacija aritmija koje ugrožavaju život ili strukturnih anomalija. Sinkopu treba razlikovati od epilepsije i psihogene pseudosinkope koje su redak, ali značajan uzrok prolaznog gubitka svesti kod pedijatrijskih bolesnika.

Dva specifična stanja koja su karakteristična za dečiji uzrast su:

1. infantilni refleksni napadi sinkope (refleksni anoksični napadi) izazvani kratkotrajnim neprijatnim stimulusom, posledica su vagalne kardijalne inhibicije;

2. apneični hipoksični prolazni gubici svesti karakterišu se ekspiratornim prekidom disanja u toku plača koji dovodi do cijanoze i prolaznog gubitka svesti.

Detaljno uzeta lična i porodična anamneza i standardno EKG ispitivanje imaju najvažniju ulogu u razlikovanju benigne refleksne sinkope od drugih uzroka. Ako je porodična anamneza pozitivna, na prvom mestu treba razmotriti genetske uzroke ili bolesti sprovodnog sistema srca. Neka deca sa refleksnom sinkopom takođe imaju pozitivnu porodičnu anamnezu nepoznate genetske etiologije. Kod pacijenata sa tipičnom istorijom refleksne sinkope uobičajen fizikalni pregled i EKG su uglavnom dovoljni za postavljanje dijagnoze. Tilt testiranje često daje lažno negativne ili lažno pozitivne rezultate, pa ga prilikom primarne evaluacije pacijenata sa refleksnom sinkopom treba oprezno koristiti. Vrlo visoka incidenca gubitka svesti (40%) se javlja kod male dece i adolescenata, nakon plasiranja obične intravenske linije tokom tilt testa. S obzirom da tilt protokoli koji se koriste kod odraslih nemaju tako visoku specifičnost kod dece, u jednoj studiji korišćen je tilt test kraćeg trajanja (10 min. na 60° ili 70°) i specifičnost je dostigla >85%.

Kod mladih pacijenata sinkopa retko može biti manifestacija neuobičajenih, ali po život opasnih stanja, kao što je sindrom produženog QT intervala, Kearns-Sayre sindrom (eksterna oftalmoplegija i progresivni srčani blok), Brugada sindrom, kateholamin zavisna polimorfna VT, WPW sindrom, aritmogena kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, plućna arterijska hipertenzija, miokarditis, aritmija koja se razvila nakon operacije urođene srčane mane, ili anomalno ishodište koronarnih arterija.

Ukoliko se na osnovu anamneze posumnja na kardiološko poreklo, neophodna je kardiološka evaluacija:

- porodična anamneza: rana naprasna srčana smrt < 30 godina, istorija srčanih oboljenja u porodici;
- poznato ili suspektno srčano oboljenje;
- okidači događaja: velika buka, strah, ekstremni emocionalni stres;
- sinkopa tokom fizičkog napora, uključujući plivanje;
- sinkopa bez prodromalnih simptoma, u stojećem stavu ili ležećem položaju, ili sinkopa kojoj prethodi bol u grudima ili palpitacije.

Terapija

Terapijski pristup isti je kao kod odraslih. Međutim, treba naglasiti da je efikasnost medikamenata i tilt treninga kod rekurentnih sinkopa nedefinisana zbog nedostatka dobro dizajniranih studija na pedijatrijskim pacijentima. Dalje, čak i uz prisustvo vazovagalne sinkope sa produženom asistolijom treba izbeći implantaciju pejsmejke usred relativno tranzitorne i benigne prirode poremećaja.

U zaključku, ključni aspekti za evaluaciju sinkope kod pedijatrijskih bolesnika su sledeći:

Preporuke vezane za vožnju kod pacijenata sa sinkopom

Dijagnoza	Grupa 1 (vozači privatnih vozila)	Grupa 2 (profesionalni vozači)
Aritmije		
Aritmije, medikamentno lečene	Nakon uspešnog lečenja	Nakon uspešnog lečenja
Implantacija pejsmejкера	Nakon 1 nedelje	Nakon uspostavljanja odgovarajuće funkcije
Uspešna kateterska ablacija	Nakon uspešnog lečenja	Nakon potvrde dugoročnog uspeha
Implantacija ICD-a	U generalno malom riziku, ograničenja prema važećim preporukama	Trajna zabrana
Refleksna sinkopa		
Pojedinačna/blaga	Bez ograničenja	Bez ograničenja osim u slučaju pojave tokom visokorizičnih aktivnosti*
Ponavljana i ozbiljna*	Nakon kontrole simptoma	Trajna zabrana dok se ne uspostavi efektivno lečenje
Sinkopa nepoznatog uzroka		
	Bez ograničenja osim u slučaju odsustva prodroma, pojave tokom vožnje ili kod strukturne bolesti srca	Nakon dijagnoze i uspostavljanja odgovarajuće terapije

Grupa 1: Vozači privatnih vozila – motocikala, automobila i drugih malih vozila sa prikolicom ili bez nje.

Grupa 2: Profesionalni vozači vozila preko 3.5 t ili vozila koja prevoze putnike sa preko 8 sedišta isključujući vozača.

Za vozače taksija, manjih ambulantnih kola i drugih vozila između ove dve kategorije važe lokalni zakoni.

* Nervno posredovana sinkopa se definiše kao ozbiljna kada se javlja veoma često, tokom visokorizičnih aktivnosti, ili ponavljano, ili nepredvidivo kod visokorizičnih pacijenata (vidi Poglavlje 3, Lečenje).

- sinkope u detinjstvu su česte, velika većina je benigna, refleksnog porekla, a samo manji deo je uzrokovan po život opasnim poremećajima;
- diskriminacija između benigne i ozbiljne etiologije sinkope se pravi na osnovu anamneze i istorije bolesti, fizikalnog pregleda i EKG-a;
- osnovu terapije za mlađe bolesnike sa refleksnom sinkopom predstavlja edukacija i podizanje samopouzdanja.

4.3 Sinkopa i vožnja

U jednoj studiji, sprovedenoj na 104 bolesnika, 3% bolesnika sa sinkopom je prijavilo da je epizodu sinkope imalo tokom vožnje, a samo 1% je imalo saobraćajnu nezgodu. Među onima koji su savetovani da ne voze, samo 9% se pridržavalo datog saveta. Među bolesnicima sa po život opasnim komorskim poremećajima ritma, uključenim u AVID studiju, simptomi koji sugerišu tahiaritmiju su se često javljali tokom vožnje, ali sa malom mogućnošću da dovedu do saobraćajne nezgode (0,4% na godišnjem nivou). Verovatnoća za saobraćajnu nezgodu je bila niža nego godišnja stopa saobraćajnih nezgoda u opštoj populaciji i bila je nezavisna od apstinencije od vožnje.

Nedavna studija je prikazala dugoročno praćenje bolesnika koji su imali sinkope tokom vožnje. Od 3877 konsekutivnih bolesnika koji su ispitivani zbog sinkope, 380 (9,8%) je imalo sinkopu tokom vožnje, a najčešći uzrok su bili refleksna sinkopa (37%) ili poremećaj srčanog ritma (12%). Ponovna sinkopa tokom vožnje se javila kod samo 10 bolesnika. Kumulativna verovatnoća za ponovno javljanje sinkope tokom vožnje je bila 7% tokom 8 godina. Ukupna stopa recidiva sinkope i dugoročno preživljavanje u grupi koja je vozila je bila slična onoj kod bolesnika koji nisu imali sinkopu tokom vožnje. Što se tiče javne bezbed-

nosti, rizik od sinkopom izazvanih saobraćajnih nezgoda (0,8% na godišnjem nivou) čini se da je značajno niži nego kod mladih (16–24 godine starosti) i starih vozača (visoko rizična grupa za saobraćajne nezgode).

Preporuke iz 2004. godine koje se tiču sinkopa su obuhvatile i preporuke u vezi vožnje i sinkope. Ova radna grupa je imala korist od daljih publikacija u ovoj oblasti. Podaci pokazuju da se rizik od saobraćajnih nezgoda kod bolesnika sa istorijom sinkope ne razlikuje od onog u opštoj populaciji za vozače bez sinkopa. Specifične preporuke za vožnju koje se tiču bolesnika sa implantiranim ICD-om su nedavno publikovane. Samo javljanje sinkope tokom vožnje ne treba da utiče na kliničku evaluaciju.

PETI DEO – ORGANIZACIONI ASPEKTI

5.1 Zbrinjavanje sinkope u okviru opšte prakse

Sinkopa je česta pojava u opštoj praksi (slika 6). Ponavljane tipične vazovagalne sinkope su najčešća dijagnoza. Dijagnoza je zasnovana na pažljivo uzetoj anamnezi i okolnostima u kojima se gubitak svesti dogodio. Većina tipičnih, uobičajenih gubitaka svesti se može dijagnostikovati od strane izabranog lekara (lekara opšte medicine) i zahteva samo edukaciju i podizanje samopouzdanja. Preporučuje se aktivno traganje za alarmirajućim simptomima. Alarmirajući simptomi su: sinkopa tokom fizičkog napora, sinkopa u ležećem položaju, odsustvo faktora spoljne sredine, naprasna srčana smrt u porodici ili usporen oporavak posle sinkope (Tabela 9 i Tabela 10).

5.2 Zbrinjavanje sinkope u službi urgentne medicine

Ispitivanje sinkope u službi urgentne medicine je izmenjeno, važno je ne samo postavljanje dijagnoze uzro-

ka sinkope već i stratifikacija rizika (Tabela 8) sa ciljem: (1) prepoznavanja bolesnika sa po život opasnim poremećajima i njihovo zadržavanje na bolničkom lečenju, (2) prepoznavanje bolesnika sa niskim rizikom koje treba otpustiti i uputiti u referentne ustanove za evaluaciju sinkope, (3) prepoznavanje onih kojima nije potrebna dalja evaluacija i lečenje, i određivanje vremena i mesta za dalju dijagnostiku kod bolesnika sa inkonkluzivnom inicijalnom evaluacijom.

5.3 Jedinice za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope

Uprkos postojanju nekoliko preporuka, trenutne strategije za procenu tranzitornog gubitka svesti (sinkope) široko variraju među lekarima i bolničkim centrima. Ovo rezultuje neadekvatnom upotrebom bolničkih testova i velikim brojem pogrešno postavljenih dijagnoza i/ili neobjašnjenih epizoda.

Mišljenje ove radne grupe je da je za optimalan kvalitet usluga neophodna povezanost strukturisanih puteva zbrinjavanja ovih bolesnika, bez obzira da li se radi o jednoj specijalizovanoj ustanovi za sinkope ili saradnji različitih centara. Dalje, smatra se da se može postići značajno poboljšanje na polju dijagnostike i finansija (cena po postavljenoj dijagnozi).

5.3.1 Postojeći modeli jedinica za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope

Modeli za zbrinjavanje bolesnika sa sinkopama su različiti, od jednog centra („sve na jednom mestu“) do šireg, multicentričnog servisa koji uključuje veći broj specijalista koji se bave ovom oblašću.

Servis za brzu procenu padova i sinkopa (FASS) - Rapid Access Falls and Syncope Service, koji je usvojen od strane grupe iz Njukasla, predstavlja multidisciplinarni pristup za brzu procenu i evaluaciju zasnovan na standardizovanim algoritmima, za bolesnike svih starosnih grupa sa posebnom stručnošću u proceni starijih bolesnika sa ovim problemom. Postoje algoritmi za brzu procenu bolesnika na bolničkom lečenju, kao i bolesnika koji su se javili u službu urgentne medicine, sa što više ispitivanja sprovedenih tokom inicijalnih ispitivanja. FASS obuhvata tilt testove, monitoring krvnog pritiska, opremu za ambulantni monitoring, kao i fizikalnu terapiju, okupacionu terapiju i specijalizovano osoblje za pružanje nege. Inicijalnu evaluaciju svih pacijenata sprovede lekar opšte medicine, specijalista gerijatrije, ili lekar opšte medicine specijalizovan za padove i sinkope, nakon čega se oni šalju ili u Servis ili lekarima specijalistima iz oblasti neurologije, neurofiziologije, kardiologije, maksilofacijalne hirurije, u zavisnosti od simptoma koji su prisutni pri inicijalnoj evaluaciji. Ova grupa postigla je značajne uštede u oblasti bolničkih troškova. Ove uštede posledica su smanjenog broja ponovnih prijema, mogućnost brzog dolaska medicinskog osoblja i lekara u Centar, i smanjenja stope događaja zbog dobro razvijene strategije ciljanog lečenja padova i sinkopa.

U Mančesteru je razvijen model Ustanove za zbrinjavanje i evaluaciju sinkope gde su kardiolozi (zainteresovani za sinkopu) i neurolozi (zainteresovani za epilepsiju) razvili multidisciplinarnu ustanovu za sveobuhvatnu eva-

luaciju prolaznih gubitaka svesti sa posebnim osvrtnom na razlikovanje sinkope, epilepsije i psihogenih epizoda.

Randomizovana studija, unutar jednog centra pokazuje da Opsevaciona jedinica za sinkope u UC, sa odgovarajućim resursima i multidisciplinarnom saradnjom, može da poboljša dijagnostiku, smanji broj prijema u bolnicu i postigne povoljniji dugoročni ishod preživljavanja i recidiva sinkope. Nakon inicijalne evaluacije pacijentima je rađena telemetrija u trajanju do 6 h, sa proveravanjem vitalnih znakova i krvnog pritiska na svakih sat vremena, a bolesnicima sa abnormalnim EKG ili kardiovaskularnim nalazom, urađen je ehokardiogram. Tilt testiranje, masaža karotidnog sinusa i elektrofiziološke konsultacije bili su na raspolaganju lekarima u UC. Nakon kompletne evaluacije u Opsevacionoj jedinici za sinkope, bilo je omogućeno i zakazivanje kontrolnih pregleda za pacijente koji nisu hospitalizovani.

Model koji je usvojen u nekim italijanskim bolnicama je funkcionalna jedinica za zbrinjavanje sinkope koju vode kardiolozi unutar kardiološkog odeljenja sa posebno obučanim osobljem. Pacijenti koji se prime u ovu jedinicu imaju povlašćen pristup svim drugim objektima unutar odeljenja, uključujući i jedinicu intenzivne nege. Bolesnici se u jedinicu za zbrinjavanje sinkope upućuju iz UC ili sa drugih klinika, ali osoblje ove jedinice nije uključeno u inicijalnu evaluaciju ovih bolesnika. U EGSYS studiji prikazana je implementacija ovog modela koja je olakšana posebnim softverom koji je razvijen na osnovu ESC preporuka. Od 19 italijanskih bolnica, ovi istraživači pokazali su da se 78% učesnika studije pridržavalo evaluacije na osnovu uputstava datih u vodiču, što je rezultiralo nižom stopom hospitalizacija (39% vs. 47%), kraćim boravkom u bolnici (7.2 ± 5.7 vs. 8.1 ± 5.9 dana) i manjim brojem primenjenih testova po pacijentu (med 2.6 vs. 3.4) u odnosu na ranije kontrole. Najveći broj standardizovanih pacijenata imao je dijagnozu refleksne (65% vs. 46%) i ortostatske sinkope (10% vs. 6%). Osnovni troškovi po pacijentu i osnovni troškovi po dijagnozi bili su 19% i 29% manji u standardizovanoj grupi.

5.3.2 Preporučeni model

Preporučeni model zbrinjavanja treba da bude prilagođen postojećoj praksi i resursima. Upućivanje pacijenata, obim ispitivanja pre upućivanja u odgovarajuću jedinicu za zbrinjavanje i starosna granica su faktori koji utiču na izbor modela zdravstvene nege.

U jedinicu za zbrinjavanje pacijente može uputiti izabrani lekar, UC, ili druge institucije za pružanje zdravstvene zaštite nakon inicijalne evaluacije i procene rizika. U principu, polovina pacijenata sa prolaznim gubicima svesti upućuje se u jedinicu za zbrinjavanje sinkope zbog postavljanja dijagnoze i/ili terapije.

Ciljevi

Bilo koja jedinica za zbrinjavanje sinkope (prolaznog gubitka svesti) teži da postigne sledeće ciljeve:

- obezbeđivanje evaluacije pacijenata na osnovu utvrđenih uputstava iz vodiča sa ciljem stratifikacije rizika, postavljanje tačne etiološke dijagnoze i procenu prognoze;

- lekari iz jedinice za zbrinjavanje sinkope upravljaju sveobuhvatnim procesom, počevši od evaluacije, terapije, pa sve do praćenja bolesnika; oni izvode laboratorijske testove i imaju prednost u hospitalizaciji, dijagnostičkim testovima i terapijskim procedurama;
- redukcija hospitalizacije – veliki broj pacijenata može se zbrinuti u uslovima dnevne bolničke nege;
- postavljanje standarda u pridržavanju preporuka za zbrinjavanje sinkope.

Kombinacija različitih specijalnosti u jedinicama za zabrinjavanje sinkope

Kardiolozi (obučeni za pejsing i elektrofiziologiju), neurolozi (sa interesovanjem za autonomne poremećaje i epilepsiju), lekari opšte medicine, internisti i specijalisti gerijatrije (sa interesom za kardiologiju kod starih i padove) učinili su da nijedan model nema superiornost. Ukoliko se pacijenti upućuju iz opštih zdravstvenih ustanova ili iz UC, neophodan je veći broj lekara različitih specijalnosti. Iskustvo i stručnost u oblasti kardiologije, neurologije, urgentne i gerijatrijske medicine su veoma značajni, kao i psihijatrija i klinička psihologija. Osnovno i pomoćno medicinsko osoblje treba da bude uključeno u rad jedinice puno radno vreme ili bar većinu vremena, i mora biti u stalnom kontaktu sa drugim članovima bolnice i zajednice.

Oprema

Osnovna oprema u jedinicama za zabrinjavanje sinkope uključuje: EKG aparate, monitoring krvnog pritiska, tilt sto, spoljni i implantabilni sistem za EKG monitoring, 24-časovni ambulantni monitoring krvnog pritiska i testove za ANS. Jedinica mora imati pristup ehokardiografiji, elektrofiziološko ispitivanje, koronarnu angiografiju, testove opterećenja, i po potrebi CT, MR i EEG. Pacijenti kojima je neophodna neka od terapijskih procedura: pejsmejker ili implantabilni defibrilator, kateter ablacija itd. moraju imati prednost pri hospitalizaciji.

Ključni aspekti standardizovane zdravstvene nege su:

- kohezivni, strukturisani protokoli – bilo u jednom centru („sve na jednom mestu“) ili u multicentričnom servisu koji uključuje veći broj specijalista – preporučuju se za procenu bolesnika sa prolaznim gubicima svesti (sumnja na sinkopu);
- pacijente može uputiti: izabarani lekar, UC, bolnica, itd.;
- ciljevi su: obezbediti kontinuiranu negu bolesnika, smanjiti nepotrebne hospitalizacije i postaviti standarde kliničke prakse;
- ključnu ulogu imaju iskustvo i stručnost u oblasti kardiologije, neurologije, urgentne i gerijatrijske medicine.

References

- Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
- Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, van Dijk JG. Unconscious confusion—a literature search for definitions of syncope and related disorders. *Clin Auton Res* 2005;15:35-39.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878-885.
- Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA; American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:473-484.
- Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238:39-43.
- Stephenson J. *Fits and Faints*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990. 41-57.
- van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008;18:167-169.
- Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;93:1411-1416.
- Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008;18:170-178.
- Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;246:893-898.
- Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:568-574.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996;144:218-219.
- Wieling W, Krediet P, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky M. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:157-165.
- Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, Puggioni E, Carasca E. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1425-1432.
- Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;67:28-32.
- Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert A, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:329-337.
- Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2205-2212.
- Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response? *Circulation* 1992;85:1064-1071.
- Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1123-1129.
- Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998;7:547-557.
- Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, Andrews ML. Risk of cardiac events in family members of patients with Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1685-1691.
- Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-581.
- Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004;90:1094-1100.
- Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006-1008.
- Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27:1965-1970.
- Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14(Suppl 1):i9-i17.
- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1172-1176.
- Olde Nordkamp LAR, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JSK, Dekker LRC, Shen WK, Wieling W. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med* 2009;27:271-279.
- Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
- Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23:815-820.
- Blanc JJ, L'Her C, Gosselin G, Cornily JC, Fatemi M. Prospective evaluation of an educational programme for physicians involved in the management of syncope. *Europace* 2005;7:400-406.
- Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, Mussi C, Maggi R, Re G, Furlan R, Rovelli G, Ponzi P, Scivales A. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;27:76-82.
- Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:23-27.
- Disertori M, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Rizzon P, Santini M, Proclemer A, Tomasi C, Rossillo A, Taddei F, Scivales A, Migliorini R, De Santo T. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5: 283-291.
- Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med* 2001;111:177-184.
- Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammill SC, Shen WK. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. *Mayo Clin Proc* 2003;78:414-420.
- Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S74-S77.
- Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, Wieling W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008;18:127-133.
- Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005;96:1431-1435.
- Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997;29:459-466.
- Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M; OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J* 2003;24:811-819.
- Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94: 1620-1626.
- Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, Louis-Simonet M, Rajeswaran A, Kapoor WN. A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. *Acad Emerg Med* 2003;10:1312-1317.

44. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2006;47:448-454.
45. Middlekauff R, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure; high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-116.
46. Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, Houriez P, Nippert M, de la Chaise AT, Louis P, Claudon O, Andronache M, Abdelaal A, Sadoul N, Juilliere Y. Differences in mechanism and outcomes of syncope patients with coronary artery disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:594-601.
47. Steinberg JS, Beckman K, Greene HL, Marinchak R, Klein RC, Greer SG, Ehlert F, Foster P, Menchavez E, Raitt M, Wathen MS, Morris M, Hallstrom A. Follow-up of patients with unexplained syncope and inducible ventricular tachyarrhythmias: analysis of the AVID registry and AVID substudy. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:996-1001.
48. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Wolzt M, Mayer C, Moertl D, Schmidinger H. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and no documented ventricular arrhythmias: value of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace* 2003;5:305-312.
49. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, Mark DB, Lee KL, Bardy GH; SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1277-1282.
50. Wehrens XH, Vos MA, Doevendans PA, Wellens HJ. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002;137:981-992.
51. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-670.
52. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27: 2440-2447.
53. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687.
54. Bartoletti A, Fabiani P, Bagnoli L, Cappelletti C, Cappellini M, Nappini G, Gianni R, Lavacchi A, Santoro G. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. *Eur Heart J* 2008;29:618-624.
55. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell'Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R; STePS Investigators. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:276-283.
56. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, Cellai T, Landi A, Salvioli G, Rengo F, Marchionni N, Masotti G. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1531-1536.
57. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1037-1043.
58. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and the frequency of spells in patients with syncope. *J. Clin. Epidemiol* 2000;53:1209-1216.
59. van Dijk N, Sprangers M, Colman N, Boer K, Wieling W, Linzer M. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:998-1003.
60. van Dijk N, Sprangers MA, Boer KR, Colman N, Wieling W, Linzer M. Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. *Am J Cardiol* 2007;100:672-676.
61. Brignole M, Disertori M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Pitzalis MV, Delise P, Puggioni E, Del Greco M, Malavasi V, Lunati M, Pepe M, Fabrizio D. On behalf of the Evaluation of Guidelines in Syncope Study (EGSYS) group. Management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units. *Europace* 2003;5:293-298.
62. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, Strano S, Della Scala A, Colanangelo I, De Santo T, Toscano E, Ricci R, Santini M. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace* 2008;10:471-476.
63. Kenny RA, O'Shea D, Walker HF. Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. *Age Ageing* 2002;31:272-275.
64. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tava G, Disertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 2006;8:644-650.
65. Sun B Jr, Emond J, Comargo C Jr. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2005;95:668-671.
66. Wieling W, Ganzeboom KS, Krediet CT, Grundmeijer HG, Wilde AA, van Dijk JG. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:849-854.
67. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:142-148.
68. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-1928.
69. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donato P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units. *Europace* 2002;4:351-356.
70. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
71. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008;118:1497-1518.
72. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Europace* 2006;8:746-837.
73. Epstein AE, DiMarcoJP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy

- CW ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1-e62.
74. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'methods of symptoms'. *Am J Cardiol* 2002;89:599-560.
 75. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006;166:515-520.
 76. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-1043.
 77. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007;9:932-936.
 78. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L, Gaggioli G. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72:1152-1155.
 79. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, Moya A, Giada F, Orazi S, Grovale N. Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. *Europace* 2007;9:563-567.
 80. Munro NC, McIntosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1248-1251.
 81. Davies AG, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998;81:1256-1257.
 82. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Topical review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1-10.
 83. Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, Wenzel A, Johnson AK, Somers VK. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;104:903-907.
 84. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032-1036.
 85. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-1355.
 86. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-275.
 87. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;129:901-906.
 88. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339-342.
 89. Parry SW, Gray JC, Baptist M, O'Shea D, Newton JL, Kenny RA. 'Front-loaded' glyceryl trinitrate-head-up tilt table testing: validation of a rapid first line tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;37:411-415.
 90. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-184.
 91. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM* 1995;88:209-213.
 92. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. BP changes on upright tilting predict falls in older people. *Age Ageing* 2002;31:181-186.
 93. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Carne X, Rius T, Mont L, Soler-Soler J. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65-69.
 94. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donato P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053-2059.
 95. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684-1689.
 96. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W; PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-1657.
 97. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace* 2000;2:66-76.
 98. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:587-593.
 99. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Grovale N, De Santo T, Vardas P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232-2239.
 100. Leman RB, Clarke E, Gillette P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:675-677.
 101. Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart* 2000;83:564-569.
 102. de Castro RR, Mesquita ET, da Nobrega AC. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. *Europace* 2006;8:349-351.
 103. Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995;92:1819-1824.
 104. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;26:99:406-410.
 105. Krahn AD, Klein GL, Tee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2004;148:326-332.
 106. Ermis C, Zhu AX, Pham S, Li JM, Guerrero M, Vrudeney A, Hiltner L, Lu F, Sakaguchi S, Lurie KG, Benditt DG. Comparison of automatic and patient-activated arrhythmia recordings by implantable loop recorders in the evaluation of syncope. *Am J Cardiol* 2003;92:815-819.
 107. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W, Andresen D, Benditt D, Garcia-Sacristan JF, Beiras X, Grovale N, De Santo T, Vardas P. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 2008;102:1518-1523.
 108. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-1267.
 109. Solano A, Menozzi C, Maggi R, Donato P, Bottoni N, Lolli G, Tomasi C, Croci F, Oddone D, Puggioni E, Brignole M. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:1116-1119.
 110. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P; International Study

- on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085-1092.
111. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008;94:e17.
 112. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, Kapoor WN. The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 h enough? *Arch Intern Med* 1990;150:1073-1078.
 113. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:16-20.
 114. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214-219.
 115. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1837-1840.
 116. Rockx MA, Hoch JS, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. Is ambulatory monitoring for 'community-acquired' syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. *Am Heart J* 2005;150:1065.
 117. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
 118. Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351-356.
 119. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;105:2741-2745.
 120. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donato P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045-2050.
 121. Nierop P, van Mechelen R, Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1532-1538.
 122. Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace* 2004;6:70-76.
 123. Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, Marangoni E, Donato A, Rossi S, Pala M, Foti F, Lunati M. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005;7:19-24.
 124. Pierre B, Fauchier L, Breard L, Marie O, Poret F, Babuty D. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. *Europace* 2008;10:477-481.
 125. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1491-1496.
 126. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, Walia JS, Baman RI, Siouffi SY, Sangrigoli RM, Kowey PR. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:241-247.
 127. Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia-Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. *Europace* 2005;7:14-18.
 128. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Hoch JS, Skanes AC. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:495-501.
 129. Donato P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, Del Rosso A, Croci F, Oddone D, Solano A, Puggioni E. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93-98.
 130. Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;127:76-86.
 131. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Ponassi I, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tavav G, Disertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T; Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) GROUP. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 2006;8:644-650.
 132. Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation* 1972;45:140-158.
 133. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia. A long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979;90: 24-29.
 134. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavourable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205-1209.
 135. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of 'high risk' bundle branch block. Final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137-143.
 136. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316-1322.
 137. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J* 1999;137:878-886.
 138. Mittal S, Hao SC, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:371-376.
 139. Link MS, Kim KM, Homoud MK, Estes NA, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a non diagnostic electrophysiological evaluation. *Am J Cardiol* 1999;83:1334-1337.
 140. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, Breithardt G, Eckardt L. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28: 2126-2133.
 141. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:578-581.
 142. Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. *Epilepsy Behav* 2006;9:106-110.
 143. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615-624.
 144. Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W. The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. *Neurology* 1988;38: 669-673.
 145. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. *Neurology* 2006;66: 1034-1037.
 146. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233-237.
 147. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006;27:344-350.
 148. Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:74-78.
 149. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;6:433-434.

150. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: a controlled study. *Circulation* 1999;100:1798-1801.
151. Reybrouck T, Heidebuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1441-1446.
152. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;6: 199-204.
153. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, Kahraman H, Dogan A, Ozaydin M, Tuzun N, Ergene O. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J* 2004;45:833-843.
154. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurocardiogenic syncope? A prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:638-643.
155. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, Erturk U, Onder R, Akin M. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:592-596.
156. Kaufman H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind randomized cross-over study. *Ann Neurol* 2002;52:342-345.
157. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99:1452-1457.
158. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, Iskos D, Benditt DG. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88:80-83.
159. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, Sra J, Akhtar M, Jaeger F, Tomassoni GF, Saliba W, Leonelli FM, Bash D, Beheiry S, Shewchik J, Tchou PJ, Natale A. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12: 935-938.
160. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
161. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr* 2006;149:777-780.
162. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:484-488.
163. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;78:536-539.
164. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-559.
165. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:499-504.
166. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:339-342.
167. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML; POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-1170.
168. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1227-1230.
169. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-299.
170. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.
171. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
172. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-2229.
173. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specie G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-1748.
174. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med* 2007;120:54-62.
175. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9:312-318.
176. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL, Chan SL, Mc Brien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411-418.
177. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:582-590.
178. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004;43: 809-813.
179. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002; 106:2806-2811.
180. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet* 1992;339:897-898.
181. Omboni S, Smit AA, van Lieshout JJ, Settels JJ, Langewouters GJ, Wieling W. Mechanisms underlying the impairment in orthostatic tolerance after nocturnal recumbency in patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 2001;101: 609-618.
182. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou M, Karemaker JM, Low PA. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res* 2004; 14:167-175.
183. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95:38-48.
184. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997;277:1046-1051.
185. Wright RA, Kaufman HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998;51:120-124.
186. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in CO in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000;10:35-42.

187. Finke J, Sagemuller I. Fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension: ophthalmodynamography during standing *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100:1790-1792.
188. ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-145.
189. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;96: 260-266.
190. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:2055-2060.
191. Pavlovic SU, Kocovic D, Djordjevic M, Belkic K, Kostic D, Velimirovic D. The etiology of syncope in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14: 2086-2091.
192. Andrews NP, Fogel RI, Pelargonio G, Evans JJ, Prystowsky EN. Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison with patients known to have sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2023-2030.
193. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703-1710.
194. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanotto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-3091.
195. Goldenberg J, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 2291-2300.
196. Sacher F, Probst V, Ilesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jaïs P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clementy J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-2324.
197. Rosso R, Glick A, Glikson M, Wagshal A, Swissa M, Rosenhek S, Shetboun I, Khamlizer V, Fuchs T, Boulos M, Geist M, Strasberg B, Ilan M, Belhassen B; Israeli Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *Isr Med Assoc J* 2008;10:435-439.
198. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993; 95:203-208.
199. Galizia A, Abete P, Mussi C, Noro A, Morrione A, Langellotto A, Landi A, Cacciatore F, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Ungar A. Role of the early symptoms in assessment of syncope in the elderly people. Results from the Italian Group for the Study of Syncope in the elderly (GIS STUDY). *J Am Geriatr Soc* 2009;57:18-23.
200. Van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Stricker BH, van der Cammen TJ. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:734-739.
201. Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, Kenny RA. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *Br Med J* 2003;326:73-80.
202. DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265-269.
203. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neuro-cardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol* 2008;29:227.
204. Vlahos AP, Tzoufi M, Katsouras CS, Barka T, Sionti I, Michalis LK, Siamopoulou A, Kolettis TM. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. *Pediatrics* 2007;119:e419-e425.
205. McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JB. Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart* 1999;82:721-725.
206. Maas R, Ventura R, Kretzschmar C, Aydin A, Schuchert A. Syncope, driving recommendations, and clinical reality: survey of patients. *Br Med J* 2003;326:21.
207. Akiyama T, Powell JL, Mitchell LB, Ehlert FA, Baessler C; Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med* 2001;345:391-397.
208. Sorajja D, Nesbitt G, Hodge D, Low P, Hammill S, Gersh B, Shen WK. Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. *Circulation* 2009, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827626.
209. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer C, Jung W, Le Heuzey J, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schalij M, Schmid J, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009;11:1097-1107.
210. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, Perron AD, Napoli AM, Peeters S, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med* 2007;49:431-444.
211. Parry SW, Frearson R, Steen N, Newton JL, Tryambake P, Kenny RA. Evidence-based algorithms and the management of falls and syncope in the acute medical setting. *Clinical Medicine* 2008;8:157-162.
212. Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. *Postgrad Med J* 2006;82: 630-641.
213. Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, Trusty JM, Brekke KM, Jahangir A, Brady PA, Munger TM, Gersh BJ, Hammill SC, Frye RL. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004;110:3636-3645.

nalapril

nalapril **HCT**

Atacor[®]
atorvastatin

Antiagrex[®]
klopidogrel

ALOPRES[®]
amlodipin

Vivace[®]
ramipril

 **KARVILEKS[®]**
KARVEDILOL

Nifelat[®]

Limeral[®]
glimepirid

Korak za srce

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

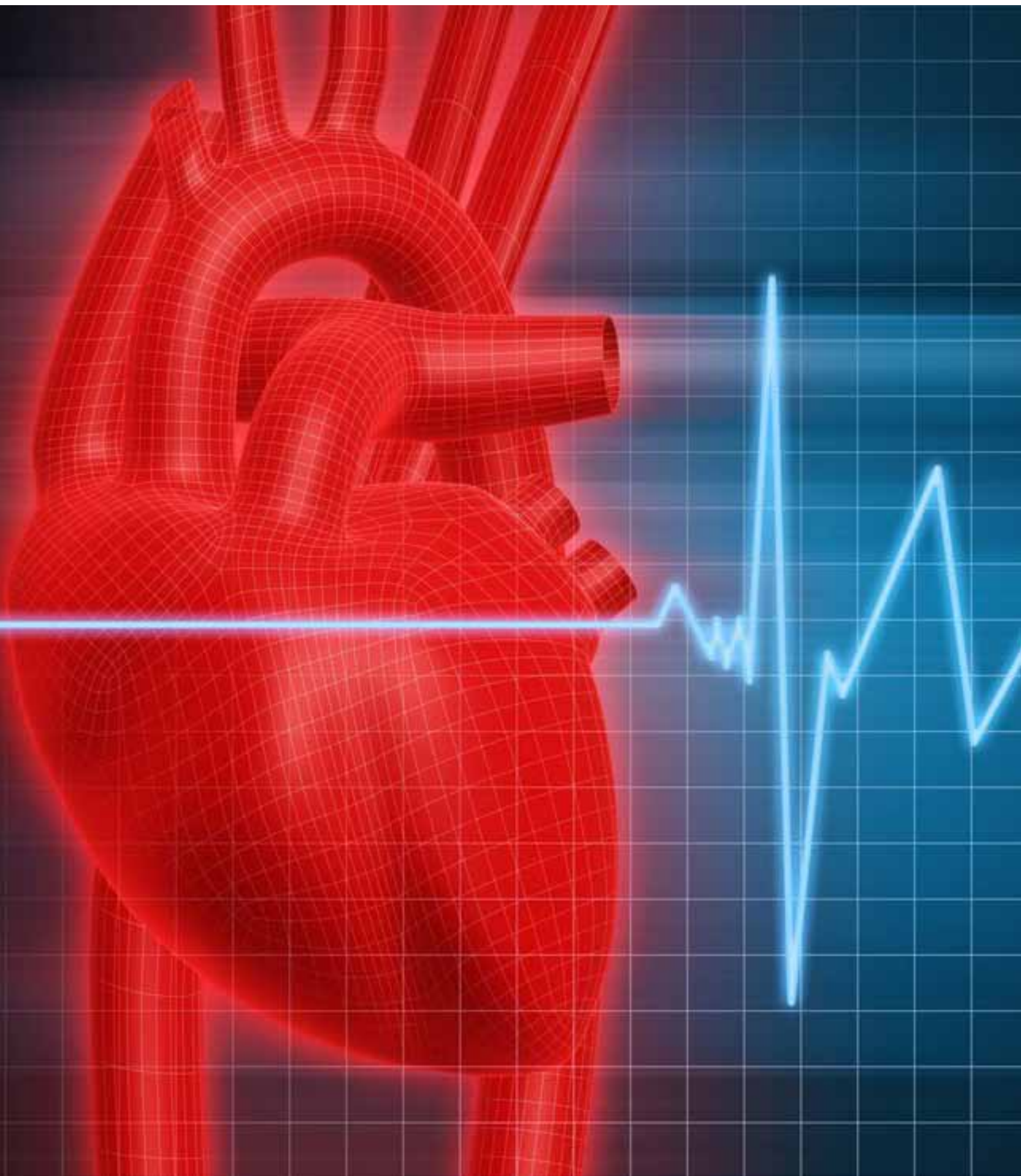
 **actavis**
creating value in pharmaceuticals



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 31 Broj 4 2012. godina



We heal the heart of
SERBIA



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org



Zofecard[®]
ZASHTITNIK SRCA
Zofenopril

Indikacije:
Akutni infarkt miokarda
Hipertenzija



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



GE Healthcare

IZOTONIČNO KONTRASTNO SREDSTVO
VISIPAQUE™
(JODIKSANOL)
Rastvor za injekciju

Snaga dokaza¹⁻²⁰

Prihvatljiv bezbednosni
profil za bubrege¹⁻⁸

Prihvatljiv
bezbednosni
profil za srce⁹⁻¹²

Komfor
pacijenata¹³⁻²⁰



Dokazi

1. Aspelin P *et al.* Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. [NEPHRIC study]. N Engl J Med 2003; 348: 491-9. 2. McCullough PA *et al.* A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared with Low-Osmolar Contrast Media. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 6929. 3. Jo S-H, Youn T-J, Koo B-K *et al.* Renal Toxicity Evaluation and Comparison between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxoglate) in Patients with Renal Insufficiency undergoing Coronary Angiography: The RECOVER Study: A Randomized Controlled Trial. JACC 2006; 48: 924-30. 4. Chalmers N and Jackson RW. Short communication: Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. Br J Radiol 1999; 72: 701-3. 5. Lencioni R, Fattori R, Morena G, Stacul F. Contrast induced nephropathy after computed tomography in at-risk patients receiving iodixanol: a multicentre observational study (PREDICT). Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (Suppl. 6): vi225-vi226. 6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society of Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7): e1-e157. 7. Hernandez F *et al.* Renal protection in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: is contrast osmolality really important? Eur Heart J 2007; 28 (Abstract Supplement): Abs 463. 8. Eichhöfer J, Ivanov J, Osten M, Mackie K, Dzavik V. Abstract 1694: Reduced Incidence of Contrast Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention with Routine Use of Visipaque in Unselected Patients. Circulation 2007; 116 (Suppl. 16): II356 - Toronto Registry. 9. Davidson CJ *et al.* Randomized Trial of Contrast Media Utilization in High-Risk PTCA. The COURT Trial. Circulation 2000; 101: 2172-7. 10. Harrison JK *et al.* Circulation 2003; 108 (Suppl. IV): 354-5. 11. Bergstra A *et al.* Hemodynamic Effects of Iodixanol and Iohexol During Ventriculography in Patients With Compromised Left Ventricular Function. Cathet Cardiovasc Interv 2000; 50: 314-21. 12. Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, Rasch W. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study. Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [VIP] Trial Investigators. Circulation 2000; 101(2): 131-6. 13. Verow P *et al.* A comparison of iodixanol with iopamidol in aortofemoral angiography. Brit J Radiol 1995; 68: 973-8. 14. Pugh ND *et al.* Iodixanol in femoral arteriography (phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide. Clin Radiol 1993; 47(2): 96-9. 15. Tveit K *et al.* Iodixanol in cardioangiography. A double blind parallel comparison between iodixanol 320 mg I/ml and ioxaglate 320 mg I/ml. Acta Radiologica 1994; 35: 614-8. 16. Manke C *et al.* Pain in femoral arteriography. A double-blind, randomized, clinical study comparing safety and efficacy of the iso-osmolar iodixanol 270 mgI/ml and the low-osmolar iomeprol 300 mgI/ml in 9 European centers. Acta Radiologica 2003; 44: 590-6. 17. Justesen P *et al.* Injection-Associated Pain in Femoral Arteriography: A European Multicenter Study Comparing Safety, Tolerability, and Efficacy of Iodixanol and Iopromide. Cardiovasc Interv Radiol 1997; 20: 251-6. 18. Klöw NE *et al.* Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease. Tolerability, cardiac and renal effects. Acta Radiologica 1993; 34: 72-7. 19. MacLennan AC, Machan LS. A comparative, randomized, double-blind crossover trial of iodixanol 270 and iohexol 300 in femoral arteriography. Cardiovasc Interv Radiol 1997; 20 (Suppl. 1): Abs 167, 89. 20. Palmers Y *et al.* A double-blind study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 320 mgI/ml and ioxaglate 320 mgI/ml in cerebral arteriography. Eur J Radiol 1993; 17: 203-

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
PharmaSwiss d.o.o., Vojvode Stepe 18, Beograd, Srbija

Samo za stručnu javnost

Broj i datum izdavanja dozvole:

Visipaque™ 270 mg I/ml bočica, staklena 10 x 20 ml 754/2009/12 od 04.03.2009. i 792/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
boca, staklena 10 x 50 ml 752/2009/12 od 04.03.2009. i 793/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
320 mg I/ml bočica, staklena 10 x 20 ml 755/2009/12 od 04.03.2009. i 794/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
boca, staklena 10 x 50 ml 756/2009/12 od 04.03.2009. i 795/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
boca, staklena 10 x 100 ml 753/2009/12 od 04.03.2009. i 796/ 2009/ 12 od 04.03.2009.

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi

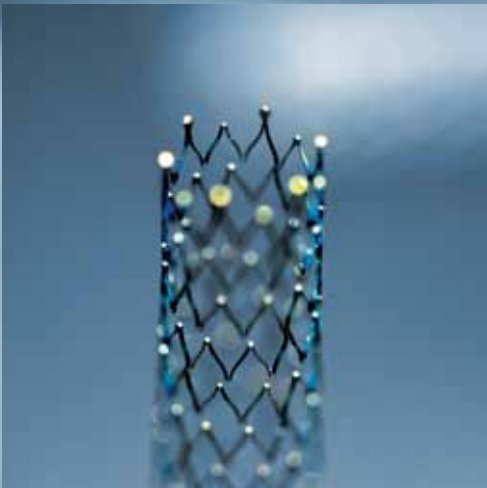
PharmaSwiss
Choose More Life

quality, innovation and tradition



BIOTRONIK innovates to make a significant difference: in cardiac rhythm management, electrophysiology and vascular intervention we have pioneered some of the most important superior quality solutions for increasing therapy efficacy, streamlining clinic workflow and improving quality of life.

That's the foundation of ,excellence for life.'



www.biotronik.com

 **BIOTRONIK**
excellence for life