

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE



**UTICAJ POREMEĆAJA ACIDOBAZNOG STATUSA NA
TOK I PROGNOZU AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA
SA ELEVACIJOM ST SEGMENTA**

Doktorska disertacija

Mentor:

Prof. dr Robert Jung

Kandidat:

dr Mila Kovačević

Novi Sad, 2019. godine

Mami,

za sve što jesam

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svom mentoru i velikom učitelju, prof. dr Robertu Jungu, na entuzijazmu, podršci, zadivljujućem optimizmu i nesebičnom pružanju znanja.

Zahvaljujem se prof. dr Iliji Srdanoviću, mentoru i prijatelju, koji je svojom nezaustavljivom energijom učinio da zavolim kardiologiju, koji je verovao kada ja nisam.

Prof. dr Slobodanu Obradoviću se zahvaljujem na konstruktivnim idejama u realizaciji rada, na kontinuiranom ohrabrenju i podršci.

Zahvaljujem se svim zaposlenima u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine na nesebičnoj pomoći i podršci u realizaciji rada. Posebnu zahvalnost dugujem Odeljenju interventne kardiologije i Odeljenju intenzivne kardiološke nege.

Najviše hvala mojoj porodici na velikoj ljubavi, podršci i strpljenju na putu mog usavršavanja.

"Success is not final, failure is not fatal-it is the courage to continue that counts."

Winston S. Churchill

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Mila Kovačević
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	prof. dr sc med. Robert Jung, kardiolog
Naslov rada: NR	Uticaj poremećaja acidobaznog statusa na tok i prognozu akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	Srpski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2019. godina
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	9 poglavlja / 161 stranica / 120 tabela/ 8 grafikona /4 slike 225 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	infarkt miokarda sa ST elevacijom; acidobazna ravnoteža; komorbiditet; ventrikularno remodelovanje; laktati; mortalitet; prognoza; perkutana koronarna intervencija
UDK	616.127:616.152.11]-037
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uvod: Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) praćen je relativno visokim mortalitetom, mnogobrojnim i kompleksnim ranim i kasnim komplikacijama. U savremenoj literaturi malo je podataka o acidobaznom (AB) statusu kao prediktoru intrahospitalnih komplikacija, veličine infarkta miokarda, remodelovanja leve komore i mortaliteta.</p> <p>Ciljevi: Cilj istraživanja je da se utvrdi prediktivna vrednost parametara AB statusa na pojavu intrahospitalnih komplikacija (edem pluća i ventrikularne aritmije), remodelovanja leve komore, jednogodišnjeg neželjenog kardijalnog događaja (MACE), kao i povezanost parametara AB statusa sa veličinom infarkta.</p> <p>Metode: Istraživanje je koncipirano kao unicentrična studija praćenja u trajanju od godinu dana za svakog uključenog pacijenta. U istraživanje su uključeni pacijenti sa STEMI lečeni putem primarne PCI (pPCI). Svim pacijentima su se pored uobičajene laboratorijske dijagnostike, elektrokardiograma i pPCI radile gasne analize arterijske krvi pre i nakon završene pPCI. Određivane su vrednosti parametara AB statusa, a pod metaboličkom acidozom definisane su vrednosti $\text{pH} < 7,35$, $\text{BE} < -3$, $\text{HCO}_3^- < 22$, $\text{AZ} > 12$ i $\text{Cl}^- / \text{Na}^+ < 0,79$. Svim pacijentima je urađen ehokardiografski pregled unutar 24h od pPCI i nakon šest meseci od infarkta miokarda. Remodelovanje leve komore definisano je kao porast enddiastolnog volumena leve komore $\geq 20\%$, šest meseci nakon akutnog infarkta u poređenju sa bazalnim vrednostim.</p> <p>Rezultati: Od 301 pacijenta koji je uključen u istraživanje, 27 (9%) pacijenata je razvilo neki oblik teške forme srčane slabosti, 17 pacijenata (5,7%) je razvilo edem pluća (EP), a 10 (3,3%) je razvilo kardiogeni šok (KŠ). Multivarijantnom regresionom analizom parametara AB statusa, kao nezavisni prediktori nastanka EP/KŠ izdvojili su se $\text{HCO}_3^- < 22$ (OR 2,661; 95% CI (1,058-6,691); $p=0,038$) i $\text{laktat} > 2$ (OR 4,514; 95% CI (1,807-11,276); $p=0,001$) pre pPCI, kao i $\text{BE} < -3$ (OR 4,96; 95% CI (1,094-22,488); $p=0,038$) i $\text{laktat} > 2$ (OR 3,003; 95% CI (1,274-7,081); $p=0,012$) nakon pPCI. Najjači statistički značajan prediktor nastanka EP/KŠ u multivarijantnoj analizi svih laboratorijskih parametara na prijemu je laktat sa OR=1,808 (95% CI 1,178-</p>

	<p>1,777). U posmatranom uzorku, 54 (17,9%) pacijenta je tokom hospitalizacije imalo neki oblik ventrikularne aritmije, 50 (16,6%) pacijenata je imalo VT, a 4 (1,3%) pacijenta je imalo VF. Multivarijantnom regresionom analizom parametara AB, kao nezavisni prediktori nastanka VT/VF izdvojili su AG>12 (OR 3,975; 95% CI (1,53-10,297); p=0,004) pre pPCI i BE<-3 (OR 3,027; 95% CI (1,163-7,880); p=0,023) i AG>12 (OR 4,137; 95% CI (1,224-13,983); p=0,022) nakon pPCI. U posmatranom uzorku, 36 (12%) pacijenata je imalo neki od velikih neželjenih kardijalnih događaja (MACE). Od svih laboratorijskih parametara na prijemu, kao nezavisni prediktori pojave jednogodišnjeg MACE izdvojili su se AG (OR 1,055; 95% CI 1,016-1,158; p=0,015), broj leukocita (OR 1,135; 95% CI 1,016-1,158; p=0,036) i NT-proBNP na prijemu (OR 1,0; 95% CI 1,0-1,0; p=0,041). Jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji veličine infarkta posmatrano preko AUC za CK-MB daju laboratorijski prediktori Le 24h od pPCI, maksimalna vrednost CRP i BE nakon PCI. Statistički najjači prediktor je BE nakon pPCI sa koeficijent beta -0,250. U posmatranom uzorku, 48 (16,4%) pacijenata je na kontrolnom pregledu imalo ehokardiografske znake remodelovanja leve komore. Multivarijantnom regresionom analizom AB statusa, kao nezavisni prediktori remodelovanja leve komore izdvojili su se laktat>2 (OR 2,9; 95% CI (1,552-5,509); p=0,001) pre pPCI, kao i laktat>2 (OR 2,193; 95% CI (1,103-4,360); p=0,025) i AG>12 (OR 2,929; 95% CI (1,057-8,113); p=0,039) nakon pPCI. U multivarijantnoj analizi svih poznatih faktora, kao najjači prediktori remodelovanja leve komore izdvojili su se: MBG 0-2 (OR 17,079; 95% CI (3,776-77,255); p<0,0001) i laktat 24h (OR 8,2; 95% CI (2,55-26,37); p<0,0001).</p> <p>Zaključci: Kod pacijenata sa STEMI lečenih putem pPCI, laktat se izdvojio kao značajan nezavisni prediktor razvoja srčane slabosti (edema pluća i kardiogenog šoka) i remodelovanja leve komore. BE i AG izdvojili su se kao nezavisni prediktori razvoja ventrikularnih aritmija. Statistički najjači prediktor veličine infarkta je BE, a AG predstavlja značajan nezavisni prediktor za jednogodišnji MACE.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	08.03.2018. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik: Prof. dr Ilija Srdanović</p> <p>član: Prof. dr Goran Stanković</p> <p>član: Prof. dr Slobodan Obradović</p> <p>član: Prof. dr Slobodan Dodić</p> <p>član: Doc. dr Vladimir Ivanović</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral thesis
Author: AU	Mila Kovačević
Mentor: MN	Robert Jung, <i>MD, PhD, Professor</i> of Internal medicine
Title: TI	The influence of acide-base status disturbances on the course and prognosis of acute myocardial infarction with ST segment elevation
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous province of Vojvodina
Publication year: PY	2019.
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Medical faculty University of <i>Novi Sad</i> Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	9 chapters / 161 pages /120 tables/ 8 graphs / 4 images/ 225 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine
Subject, Key words SKW	ST Elevation Myocardial Infarction; Acid-Base Equilibrium; Comorbidity; Ventricular Remodeling; Lactates; Mortality; Prognosis; Percutaneous Coronary Intervention
UC	616.127:616.152.11]-037
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Background: Acute ST elevated myocardial infarction has relatively high mortality rate and is accompanied by numerous complex, early and late complications. In modern literature, there is little information about acid-base (AB) status in prediction of intra-hospital complications, infarct size, left ventricular remodeling and mortality.</p> <p>Aim: The aim of this study was to determine the predictive value of AB parameters on development of intra-hospital complications (pulmonary edema and ventricular arrhythmias), left ventricular remodeling, one year major adverse cardiac events (MACE) and correlation of AB parameters with infarct size.</p> <p>Methods: The study was designed as a prospective single center study with one year follow up for each patient. Study included patients with STEMI treated with primary PCI (pPCI). Beside standard laboratory, ECG and pPCI, in all patients blood gas analysis was performed before and after pPCI. Parameters of AB status were measured, and metabolic acidosis was defined as pH <7,35, BE<-3, HCO₃⁻<22, AZ>12 i Cl⁻/Na⁺ <0,79. Echocardiography was performed within 24h from pPCI and six months later. Left ventricular remodeling was defined as ≥20% increase in left ventricular end-diastolic volume at six months compared to baseline.</p> <p>Results: A total of 301 patients were included in the study, of which 27 (9%) had acute heart failure, 17 (5.7%) had pulmonary edema (PE) and 10 (3.3%) had cardiogenic shock (CS). Multivariate analysis identified following variables as independent predictors of PE/CS: HCO₃⁻<22 (OR 2.661; 95% CI (1.058-6.691); p=0.038) and lactate>2 (OR 4.514; 95% CI (1.807-11.276); p=0.001) before pPCI, and BE<-3 (OR 4.96; 95% CI (1.094-22.488); p=0.038) and lactate>2 (OR 3.003; 95% CI (1.274-7.081); p=0.012) after pPCI. The most independent laboratory predictor of PE/CS was lactate with OR=1.808 (95% CI 1.178-1.777). During hospitalization, 54 (17.9%) patients had ventricular arrhythmias (VA), 50</p>

	<p>(16.6%) patients had VT, and 4 (1.3%) patients had VF. In multivariate analysis the following variables were independent predictors of VT/VF: AG>12 (OR 3.975; 95% CI (1.53-10.297); p=0.004) before pPCI and BE<-3 (OR 3.027; 95% CI (1.163-7.880); p=0.023) and AG>12 (OR 4.137; 95% CI (1.224-13.983); p=0.022) after pPCI. 36 of included patients, 36 (12%) had MACE. In multivariate analysis the following variables were independent predictors of 1-year MACE: AG (OR 1.055; 95% CI 1.016-1.158; p=0.015), leucocytes (OR 1.135; 95% CI 1.016-1.158; p=0.036) and NT-proBNP at admission (OR 1.0; 95% CI 1.0-1.0; p=0.041). Leucocytes 24h after pPCI, peak CRP and BE after pPCI were significantly associated with infarct size, defined as AUC for CK-MB. The strongest predictor is BE after pPCI with coefficient beta -0,250. At control echocardiography, six months after pPCI, 48 (16.4%) patients had signs of left ventricular remodeling. By multivariate regression analysis, independent predictors of remodeling were lactate>2 (OR 2.9; 95% CI (1.552-5.509); p=0.001) before pPCI, lactate>2 (OR 2.193; 95% CI (1.103-4.360); p=0.025) and AG>12 (OR 2.929; 95% CI (1.057-8.113); p=0.039) after pPCI. The most powerful predictor for left ventricular remodeling of all known predictors were: MBG 0-2 (OR 17.079; 95% CI (3.776-77.255); p<0.0001) and lactate 24h (OR 8.2; 95% CI (2.55-26.37); p<0.0001).</p> <p>Conclusion: In STEMI patients, treated with pPCI, lactate is proved as an independent predictor of acute heart failure and left ventricular remodeling. BE and AG are represented as independent predictors for development of VA. The most significant predictor of infarct size is BE, whereas AG is proved as an independent predictor of one year MACE.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	8 th March 2018.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Prof. Ilija Srdanović, MD, PhD</p> <p>member: Prof. Goran Stanković, MD, PhD</p> <p>member: Prof. Slobodan Obradović, MD, PhD</p> <p>member: Prof. Slobodan Dodić, MD, PhD</p> <p>member: Prof. Vladimir Ivanović, MD, PhD</p>

SADRŽAJ

I UVOD.....	1
1. Akutni infarkt miokarda.....	1
1.1 Istorijske činjenice.....	1
1.2 Definicija AIM	2
1.3 Podela AIM.....	4
1.4 Dijagnoza AIM.....	7
2. Reperfuziona terapija.....	8
2.1. Hemijska reperfuzija.....	8
2.2. Mehanička reperfuzija.....	9
2.3. Značaj vremena reperfuzije na kličke ishode.....	13
2.4. Procena uspešnosti reperfuzije.....	15
3. Reperfuziono oštećenje.....	16
4. Postinfarktno remodelovanje.....	22
5. Prediktori veličine infarkta, intrahospitalnih komplikacija i mortaliteta.....	25
6. Acidobazni status.....	30
II CILJEVI.....	34
III HIPOTEZE.....	34
IV MATERIJAL I METODE.....	35
1. Konceptija studije.....	35
2. Kriterijumi za uključenje.....	36
3. Kriterijumi za neuključenje u studiju.....	36
4. Trajanje studije, izbor i veličina uzorka i grupe ispitanika.....	37
5. Analizirani podaci.....	38
6. Ustanova u kojoj je rađeno istraživanje.....	44
7. Osnovne metode statističke obrade podataka.....	44
V REZULTATI.....	46
1. AB status, neželjeni intrahospitalni događaji i jednogodišnji MACE.....	49
1.1. Srčana slabost.....	49
1.2. Ventrikularne aritmije.....	63
1.3. Intrahospitalni mortalitet.....	74
1.4. Jednogodišnji MACE.....	75
2. AB status i veličina infarkta miokarda.....	87
3. AB status i remodelovanje leve komore.....	98
VI DISKUSIJA.....	112
1. Intrahospitalne komplikacije, mortalitet i jednogodišnji MACE.....	112
2. Veličina infarkta miokarda.....	125
3. Remodelovanje leve komore.....	132
VII ZAKLJUČCI.....	143
VIII LITERATURA.....	145
IX LISTA SKRAĆENICA.....	159

I UVOD

1. AKUTNI INFARKT MIOKARDA

1.1. ISTORIJSKE ČINJENICE

Iako se prvo spominjanje akutnog infarkta miokarda (AIM) opisuje od strane William Harvey-ja u literaturi XVII veka, prvo prepoznavanje AIM kod živog pacijenta pripisuje se George Dock-u u njegovom delu " Zabeleške o koronarnim arterijama", objavljenom 1896. godine (1).

Godine 1899., američki patolog, Ludvig Hektoen dao je svoj doprinos razumevanju ove patologije u svom editorijalu "Infarkt srca" izjavljujući: "... *iako srčani udar može biti uzrokovan embolijom, mnogo češće je uzrokovan trombozom, a tromboza je najčešće sekundarna zbog sklerotskih promena u koronarnim arterijama*" (2). Drugi patolog, Osler, je po prvi put objavio korelaciju između kliničkog i patološkog nalaza koronarne tromboze. Zaključio je da okluzija koronarne arterije trombom ili embolusom vodi ka stanju koje se zove anemijska nekroza ili *beli infarkt* (3).

Koronarna tromboza se do početka XX veka smatrala fatalnim kliničkim entitetom. Godine 1901., Krehl je objavio da koronarna tromboza ne mora obavezno da vodi smrtnom ishodu, već da može da rezultuje razvojem postinfarktne aneurizme i rupture miokarda. Ova zapažanja potvrdili su ruski naučnici Obrastzov i Strazhesko, koji su u radu objavljenom 1910. godine predstavili kliničke karakteristike akutnog infarkta miokarda i postavili diferencijalnu dijagnozu u odnosu na anginu pektoris (4). Naime, ruski naučnici Obrastzov i Strazhesko inicijalno opisuju dva klinička entiteta, postojanje produžene nelagodnosti u grudima ("*status anginosus*") i produžene dispnee ("*status dyspnoeticus*"). Upravo na osnovu patohistološke analize i poznavajući ova dva entiteta zaključuju da "*diferencijalnu dijagnozu između koronarne tromboze i angine pektoris, čini postojanje anginoznog statusa sa koronarnom trombozom, odnosno njeno odsustvo, koje je karakteristika izolovanih ataka angine pektoris*" (5). Podršku ruskim naučnicima čiji radovi, objavljeni u nemačkim časopisima, nisu naišli na veće interesovanje, dao je američki naučnik James Herrick koji je potvrdio otkrića Obrastzova i Strazheska da akutna tromboza nije neminovno praćena smrtnim ishodom, kao i da će kliničke

manifestacije koronarne tromboze zavisi velikim delom i od veličine, lokalizacije i broja zahvaćenih okludiranih krvnih sudova (6).

Ubrzo nakon što je postalo očigledno da pacijent može da preživi akutni infarkt miokarda, pažnja je usmerena ka njegovom lečenju. Godine 1912., James Herrick je predstavio značaj mirovanja u oporavku, što je do početka 1950. godine bila jedina propisivana terapija. James Herrick bio je odgovoran i za uvođenje elektrokardiografije, koju je izumeo Einthoven 1902. godine, kao osnovnog alata za postavljanje dijagnoze AIM što se do sadašnjeg vremena održalo.

Godine 1923. Wearn je objavio prvu seriju od 19 pacijenata sa kliničko-patološkom dijagnozom infarkta miokarda. Pacijentima je kao primarni tretman propisano apsolutno mirovanje u trajanju od šest nedelja, restrikcija unosa tečnosti, upotreba digitalisa u plućnoj kongestiji i kamfora u cilju prevencije i lečenja hipotenzije, sinkope i konduktivnih smetnji. Pet godina kasije, Parkinson i Bredford su na seriji od 100 pacijenata pokazali značaj morfijuma u cilju otklanjanja bola, dok su nitrati zbog razvoja hipotenzije dugo bili kontraindikovani (4).

Zapažanja da prolongirano apsolutno mirovanje predstavlja rizik za razvoj duboke venske tromboze i tromboembolije pluća, a na osnovu preporuka Bernard Lown-a koji je pacijentima dozvoljavao da sede u stolici čime je postizao i olakšanje simptoma srčane slabosti, oporavak od infarkta miokarda bio je znatno brži.

Od sredine XX veka akutni infarkt miokarda je već uveliko predstavljen kao vodeći uzrok mortaliteta u razvijenom društvu, te je najveća pažnja usmerena ka njegovom lečenju. Od strane Desmond Julian-a, u Velikoj Britaniji, predstavljene su prve koronarne jedinice što je dovelo do redukcije mortaliteta sa 30% na 15% u prvim satima nakon infarkta miokarda. Uporedo sa razvojem koronarnih jedinica, predstavljene su i inicijalne mere kardiopulmonalne reanimacije i prvi defibrilatori sa ciljem lečenja malignih aritmija (7).

1.2. DEFINICIJA AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Do početka treće decenije 20. veka bilo je generalno prihvaćeno da je iznenadna tromboza koronarnih arterija supstrat akutnog infarkta miokarda. Međutim, istraživanje Njujorškog kardiologa Charls Friedberg-a 1939. godine na 1000 bolesnika sa akutnim infarktom

miokarda pokazalo je, da se u post mortem analizi, u oko 31% bolesnika nije mogao naći okluzivni koronarni tromb koji bi bio optužen za nastanak koronarne okluzije (8).

Naredne godine bile su posvećene postavljanju *definicije akutnog infarkta miokarda*. Prvi put u vremenu između 1950-70., od strane radne grupe Svetske zdravstvene organizacije (*eng. World Health Organization-WHO*) predstavljena je dijagnoza infarkta miokarda primarno zasnovana na elektrokardiogramu (EKG), a korišćena je dominantno u epidemiološke svrhe (9).

Vremenom, pored elektrokardiograma, u dijagnozi infarkta miokarda značaj je dat kliničkoj slici i biomarkerima nekroze miokarda, pre svega srčanom Troponinu (*eng. cardiac Troponin-cTn*), te je preporučeno da se miokardno oštećenje koje je detektovano porastom ovog markera označi kao AIM što je za rezultat imalo razvoj konsenzus dokumenta *Univerzalne definicije infarkta miokarda 2007. godine*, predstavljenog od strane Radne grupe za infarkt miokarda. Tada je prvi put predstavljen novi sistem klasifikacije infarkta miokarda na 5 podkategorija (10). Ovu definiciju AIM podržali su Evropsko udruženje kardiologa (*eng. European Society of Cardiology-ESC*), Američki koledž kardiologa (*eng. American College of Cardiology/American Heart Association-ACC/AHA*) i Svetska zdravstvena federacija (*eng. World Health Federation-WHF*) (11). Kao posledica uvođenja senzitivnijih markera miokardne nekroze, a naročito u distinkciji infarkta miokarda nakon koronarnih procedura (perkutane koronarne intervencije ili hirurške revaskularizacije miokarda), od strane Objedinjene radne grupe ESC/ACC/AHA/WHF predstavljena je *Treća univerzalna definicija IM 2012. godine* (12).

Kako se porast markera nekroze miokarda, pre svega Troponina, može zapaziti u raznim, kako kardiološkim (miokarditis, kardiomiopatije, srčana slabost i dr.), tako i u nekardiološkim stanjima (hronična bubrežna insuficijencija, anemija i dr.), bilo je neophodno napraviti razliku između infarkta miokarda i miokardnog oštećenja, te je akcentovan značaj kliničkih kriterijuma. Tako je preporučeno, da se u uslovima povišenih markera nekroze miokarda, a u odsustvu kliničkih znakova miokardne ishemije, postavi dijagnoza miokardnog oštećenja. Upravo ovo je uslovalo razvoj *Četvrte univerzalne definicije IM 2017. godine* (13).

1.3. TIPOVI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Jedna od često korišćenih podela AIM predstavljena od strane radne grupe ESC/ACC/AHA/WHF bazirana je na razlikama u patofiziološkom mehanizmu nastanka, kliničkoj prezentaciji, prognostičkim razlikama, ali i različitim strategijama lečenja (13). Obuhvata 5 podkategorija:

Tip 1 infarkta miokarda

Tip 1 AIM nastaje na bazi aterosklerotske bolesti koronarnih arterija, obično je uzrokovan rupturom ili erozijom aterosklerotskog plaka.

Za postavljanje dijagnoze tipa 1 infarkta miokarda neophodan je porast ili pad vrednosti cTn za najmanje jednu vrednost iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti i bar jedan od sledećih kriterijuma:

- Simptomi akutne miokardne ishemije
- Novonastale EKG promene
- Razvoj patološkog Q zupca
- Dokaz gubitka vijabilnog miokarda ili novonastala abnormalnost kinetike leve komore
- Identifikacija koronarnog tromba na angiografiji ili post mortem na autopsiji.

Tip 2 infarkta miokarda

Tip 2 AIM nastaje kao posledica nesklada između snabdevanja i potreba miokarda za kiseonikom. Prisustvo rupture ili erozije aterosklerotskog plaka isključuje ovaj oblik AIM. Uzroci su najčešće multifaktorijalni. Sa jedne strane, može postojati smanjeno dopremanje kiseonika usled fiksne stenoze koronarnih arterija, spazma koronarne arterije, mikrovaskularne disfunkcije, embolije koronarne arterije trombom, kalcijumom ili vegetacijom, disekcije koronarne arterije, kao posledica nedovoljnog dopremanja kiseonika u uslovima teških anemija, respiratorne insuficijencije i raznih oblika šoka, a sa druge strane, u stanjima povećanih potreba miokarda kao što su perzistirajuće tahiaritmije, hipertenzivne krize, hipertrofija miokarda i dr.

Za postavljanje dijagnoze tipa 2 infarkta miokarda neophodan je porast ili pad vrednosti cTn za najmanje jednu vrednost iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti kao i dokaz

nesklada između potreba i dopremanja kiseonika u odsustvu koronarne tromboze, pri čemu mora da bude prisutan bar jedan od sledećih kriterijuma:

- Simptomi akutne miokardne ishemije
 - Novonastale EKG promene
 - Razvoj patološkog Q zupca
 - Dokaz gubitka vijabilnog miokarda ili novonastala abnormalnost kinetike leve komore
- Zanimljivo je da učestalost ST eleviranog infarkta varira u ovom obliku od 3 do 24%.

Tip 3 infarkta miokarda

Dijagnoza tipa 3 infarkta miokarda je usmerena ka pacijentima koji su preminuli u kratkom vremenskom roku od pojave simptoma, pre mogućnosti uzorkovanja krvi za izradu troponina ili se smrtni ishod desio u vremenu koje nije dovoljno za detekciju povišenog troponina u krvi. Tada se dijagnoza postavlja na osnovu tipične simptomatologije koja je prethodila smrtnom ishodu, elektrokardiografskih promena koje ukazuju na ishemiju, zabeležene ventrikularne fibrilacije, ili se u krajnjem slučaju dijagnoza postavlja nakon urađene autopsije.

Tip 4 infarkta miokarda

Tip 4 infarkta miokarda je infarkt miokarda koji je usko povezan sa PCI procedurom. Razlikujemo tri oblika tipa 4 infarkta miokarda.

Tipa 4a je infarkt miokarda koji nastaje kao posledica PCI procedure. Za njegovu dijagnozu je neophodan porast cTn za više od 20% u odnosu na početne vrednosti pre procedure, ukoliko su one bile stabilne ili su imale trend pada. Međutim, ukoliko se radi o PCI u okviru akutnog koronarnog sindroma, kada očekujemo porast cTn, tu se kao početna vrednost cTn računa prva vrednost neposredno nakon intervencije. Osim porasta za 20%, neophodno je da vrednost cTn bude 5 puta veća od 99-og percentila gornje referentne vrednosti. Ostali kriterijumi za dijagnozu infarkta su isti kao za tip 1 infarkta miokarda.

Tip 4b je infarkt miokarda uzrokovan trombozom stenta koja je potvrđena angiografijom ili autopsijom. Prema vremenu nastanka, tromboza može nastati unutar prvih 24h od perkutane koronarne intervencije (*eng. percutaneous coronary intervention-PCI*), kada se označava kao akutna; može nastati između 24h i 30 dana i tada se definiše kao subakutna; između 30 dana i

godine je kasna, a tromboza stenta koja se dogodi posle prve godine označava se kao veoma kasna tromboza stenta.

Tip 4c je infarkt miokarda koji je posledica restenoze stenta. Dijagnoza se kao i kod prethodnih postavlja na osnovu kriterijuma koji važe za tip 1 infarkta miokarda, pri čemu se na angiografiji mora naći fokalna ili difuzna restenoza stenta.

Tip 5 infarkta miokarda

Tip 5 infarkta miokarda je povezan sa kardiohirurškom revaskularizacijom. Definiše se kao porast cTn nakon kardiohirurške revaskularizacije za više od 10 puta 99-og percentila gornje referentne vrednosti uz prisustvo jednog od sledećih kriterijuma:

- Razvoj patološkog Q zupca (u ovoj situaciji cTn ne mora biti povišen više od 10 puta)
- Angiografijom dokazana okluzija grafta ili native koronarne arterije
- Dokaz gubitka vijabilnog miokarda ili novonastala abnormalnost kinetike leve komore

Međutim, u cilju lakšeg donošenja odluke o terapijskom algoritmu, pre svega urgentnoj reperfuziji, osnovna podela AIM je izvršena u odnosu na prisustvo ili odsustvo perzistentne ST elevacije na EKG-u, na infarkt miokarda sa ST elevacijom (*eng. ST Elevated Myocardial Infarction-STEMI*) i infarkt miokarda bez ST elevacije (*eng. Non ST Elevated Myocardial Infarction-NSTEMI*).

Uprkos činjenici da većina STEMI pacijenata pripada kategoriji tip 1 infarkta miokarda nastalog na bazi koronarne tromboze, neki pacijenti sa STEMI se mogu svrstati u druge podkategorije infarkta miokarda. U 1-14% pacijenata sa STEMI na angiografiji nećemo videti opstruktivnu koronarnu bolest ili stenozu >50% što je dovelo do nastanka novog entiteta, infarkta miokarda bez opstruktivne koronarne bolesti ili MINOCA (*eng. Myocardial Infarction without Non Obstructive Coronary Arteries-MINOCA*) (14).

Koronarna arterijska bolest je najčešći uzrok mortaliteta. Preko sedam miliona ljudi svake godine umre od koronarne arterijske bolesti što čini 12,8% od ukupnog mortaliteta. Incidenca STEMI se kreće od 44 do 143 na 100000 stanovnika u Evropi i ima blagi trend pada (15), za razliku od NSTEMI čija je incidenca u blagom porastu. Iako je zahvaljujući široj primeni reperfuzione terapije, pre svega primarne perkutane koronarne intervencije, novim antitrombocitnim lekovima i sekundarnoj prevenciji zabeležen pad mortaliteta od STEMI, i dalje

je intrahospitalni mortalitet visok i iznosi između 4-12%, dok se jednogodišnji mortalitet kreće oko 10% (16,17).

1.4. DIJAGNOZA STEMI

Ključni segment u dijagnostičko-terapijskom algoritmu STEMI jeste pravovremeno postavljanje dijagnoze. Radna dijagnoza STEMI postavlja se pri prvom medicinskom kontaktu (*eng. first medical contact-FMC*) sa pacijentom na osnovu simptomatologije miokardne ishemije i pre svega elektrokardiografskog zapisa. Momenat kada je zabeležena elevacija ST segmenta (ili njeni ekvivalenti) na elektrokardiogramu predstavlja vreme dijagnoze STEMI ili "nulto" vreme od koga počinje odbrojavanje kada je u pitanju reperfuziona terapija i njeni modaliteti.

Osim tipične simptomatologije miokardne ishemije koja podrazumeva bol u grudima sa svojim karakteristikama kao što je trajanje duže od 20 minuta, intenzitet, radijacija u vrat, donju vilicu i ruke, nekada se infarkt može manifestovati atipičnim simptomima kao što su nelagodnost u grudima, mučnina, povraćanje, palpitacije ili sinkopa.

Međutim, dominantu ulogu u postavljanju STEMI dijagnoze ima elektrokardiogram. Da bi ST elevacija upućivala na miokardnu ishemiju neophodno je da zadovoljava određene kriterijume:

- elevacija mora biti prisutna u minimum tri konsekutivna kompleksa i dva odvoda;
- u odvodima V2-V3 mora biti $\geq 2,5$ mm (0,25 mV) kod muškaraca mlađih od 40 godina i ≥ 2.0 mm (0,2 mV) kod muškaraca starijih od 40 godina;
- elevacija mora biti $\geq 1,5$ mm (0,15 mV) u odvodima V2-3 kod žena;
- elevacija mora biti ≥ 1 mm (0,1 mV) u ostalim odvodima (izuzev V2,3).

Kod infarkta miokarda inferiorne lokalizacije preporučuje se da se snime desni odvodi (V3R i V4R) u cilju registrovanja infarkta desne komore. Na dijagnozu izolovanog posteriornog infarkta može ukazati nalaz izolovane ST depresije od 0,5 mm u odvodima V1-V3 naročito ukoliko je T talas pozitivan, kao i prisustvo ST elevacije od 0,5 mm (0,05mV) u posteriornim odvodima V7-V9.

Blok leve grane Hisovog snopa, a po poslednjim preporukama i blok desne grane, takođe se smatraju kriterijumom za postavljanje dijagnoze STEMI u uslovima tipične simptomatologije miokardne ishemije.

2. REPERFUZIONA TERAPIJA

Kako se u osnovi STEMI najčešće nalazi okluzija koronarne arterije nastala na bazi ruptуре ili erozije aterosklerotskog plaka, cilj lečenja je uspostavljanje protoka kroz koronarnu arteriju. Poznato je da, ukoliko okluzija traje duže od 20 minuta, nastupa kaskadni proces miokardne ishemije u vidu "talasa", sa pojavom nekroze kardiomiocita prvo u subendokardnom sloju, a potom šireći se transmuralno prema epikardu uzrokuje nekrozu čitave debljine zida miokarda (18).

Prepoznajući karakterističan obrazac vremenski zavisne progresije nekroze, jasno je da se što ranijim uspostavljanjem koronarnog protoka, odnosno reperfuzijom, može zaustaviti ova kaskada i ograničiti područje infarkta. Reperfuzionu terapiju delimo na hemijsku (primena fibrinolitika) i mehaničku (primena perkutane koronarne intervencije).

2.1. Hemijska reperfuzija

Prekretnicu u razvoju reperfuzione terapije predstavlja 1933. godina, kada je od strane Velliama Tillett-a, iz kulture β hemolitičkog streptokoka izolovana supstanca koja se naziva fibrinolizin, a kasnije streptokinaza (19). Prvi put u humanoј medicini primenjena je 1947. godine sa ciljem da se razloži hronični embijem, a nekoliko godina kasnije Tillett je sa grupom saradnika, u eksperimentima na animalnim modelima, došao do zaključka da streptokinaza, predstavlja "aktivni litički sistem" (20). Prvi doprinos u primeni streptokinaze kao fibrinolitika u cilju reperfuzione terapije i lečenja infarkta miokarda, iako u eksperimentalne svrhe, dali su Fletcher i Verstraete (21) u periodu između 1950-1960. godine. Sledi revolucija u oblasti kardiologije, kada su krajem 1970-ih godina ruski naučnik Chazov (22) i nemački naučnik Rentrop (23) uspešno primenili streptokinazu na nekoliko pacijenata, dajući je direktno u okludiranu koronarnu arteriju i angiografijom zabeležili uspešnu razgradnju tromba. Uporedo sa ovim istraživanjima, DeWood je sa saradnicima, radeći angiografiju, dokazao da se u osnovi ST eleviranog infarkta miokarda u 90% slučajeva nalazi okluzivni tromb u koronarnoj arteriji (24). Osnovna mana fibrinolitičke terapije u to vreme bila je intrakoronarna primena. Međutim, usledile su velike studije, GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico*) (25) na 11000 pacijenata i ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*)

(26) na 17187 pacijenata koje su pokazale značaj intravenskog davanja streptokinaze u redukciji mortaliteta od akutnog infarkta miokarda pri čemu je relativna redukcija rizika u GISSI studiji iznosila 19% (NNT 43), a u ISIS-2 čak 25% (NNT 19). Sve većoj primeni fibrinotičke terapije, pored rezultata velikog broja studija, doprineo je razvoj druge i treće generacije savremenih, fibrin specifičnih, fibrinolitika. Da i dalje imaju svoje mesto u lečenju STEMI, govore nam aktuelni vodiči koji u nemogućnosti pravovremenog izvođenja primarne PCI, preporučuju ranu fibrinolitičku terapiju, unutar 10 minuta od postavljanja dijagnoze STEMI.

2.2. Mehanička reperfuzija

Uporedo sa razvojem fibrinolitike terapije, a na osnovu zapažanja da se u osnovi akutnog infarkta miokarda nalazi koronarna tromboza, kao i sa ciljem da se prevaziđu mane fibrinolitike terapije, započeto je sa razvojem mehaničke reperfuzije.

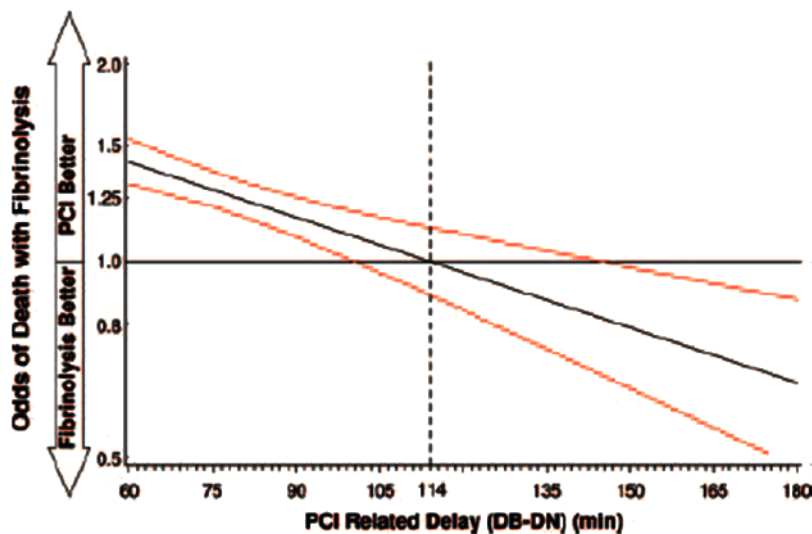
Davne 1929. godine Werner Forrsmann uradio je prvu kateterizaciju srca, tako što je sebi putem leve kubitalne vene plasirao urinarni kateter u desnu komoru srca i sve ovekovečio teleradiografijom. Prvu koronarografiju, zadesno, uradio je 1958. godine Mason Sones, a 16. septembra 1977. godine Andreas Gruntzig je uradio prvu balon agnioplastiku (*eng. percutaneous coronary transluminal coronary angioplasty-PTCA*) što predstavlja revoluciju u razvoju interventne kardiologije (27). Rani entuzijazam narušen je većom učestalošću periproceduralne okluzije usled disekcije (2-10%) i restenoze tretirane arterije u prvih godinu dana, te je usledio razvoj metalnih stentova (*eng. bare metal stent-BMS*), a potom sa ciljem prevazilaženja česte restenoze BMS, sledi razvoj lekom obloženih stentova (*eng. drug eluting stent-DES*) i na kraju razvoj biodegradabilnih stentova.

Uporedo sa razvojem interventne kardiologije, BMS i potom DES, sledi i razvoj medikamentne, antitrombocitne terapije, prvenstveno sa ciljem da se spreči tromboza stentova.

Danas mehanička reperfuzija ili primarna perkutana koronarna intervencija (*eng. primary percutaneous coronary intervention-pPCI*) predstavlja osnov lečenja akutnog infarkta miokarda. Prema rezultatima meta analize 23 randomizovane studije koje su spovedene na 7437 pacijenata, pPCI (3872 pacijenta), u poređenju sa fibrinolitikom terapijom (3867 pacijenata, 76% je dobilo tkivni plazminogen aktivator-tPA), dovela je do redukcije tridesetodnevog mortaliteta za 30%, kao i do smanjenja incidencije reinfarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara, ali i

intrakranijalne hemoragije (28). Od kada je postalo jasno da veličina infarktne zone zavisi od dužine trajanja okluzije infarktne arterije (*eng. infarct related artery-IRA*), odnosno da je miokardna nekroza u funkciji vremena, nastojalo se sa što promptnijim izvođenjem pPCI i reperfuzije. Iz tog razloga, sa ciljem da se naglasi neophodnost što ranije reperfuzije od momenta prijema pacijenta u bolnicu, u upotrebu ulazi pojam "door to balloon" (DTB) vreme za koje se pokazalo da je u korelaciji sa prognozom i mortalitetom. Prema GUSTO IIB studiji, ukoliko je "door to balloon" vreme kraće od 60 minuta, 30-dnevni mortalitet iznosi 1%, ukoliko je DTB vreme između 61 i 90 minuta, 30-dnevni mortalitet iznosi 4%, a ukoliko je preko 90 minuta, mortalitet je 6,4% (29). Takođe, skraćanjem ovog vremena, nastojalo se da se nadomesti vreme od početka tegoba do prvog medicinskog kontakta (FMC) ili tzv. odlaganje od strane pacijenta ("patient delay"), kao i vreme od FMC do reperfuzije ili tzv. sistemsko odlaganje ("system delay"). Zajednički, ova dva vremena predstavljaju totalno ishemijsko vreme (TIV) koje predstavlja osnovnu determinantu kako veličine infarkta, tako i ishoda.

Kada se razmatralo koje je to dozvoljeno vreme kada pPCI ima prednost u odnosu na fibrinolitičku terapiju, u različitim istraživanjima dobili smo različita vremena, 60 minuta (30), 110 minuta (31) i 120 minuta (32). Duane Pinto i sar. (33) su poredeći vreme "door to balloon"



Slika 1. Multivariable analysis estimating the treatment effect of reperfusion therapy with PCI or fibrinolysis based on increasing PCI-related delay. Preuzeto od: Pinto et al. *Circulation* 2006;114(19):2019-25.

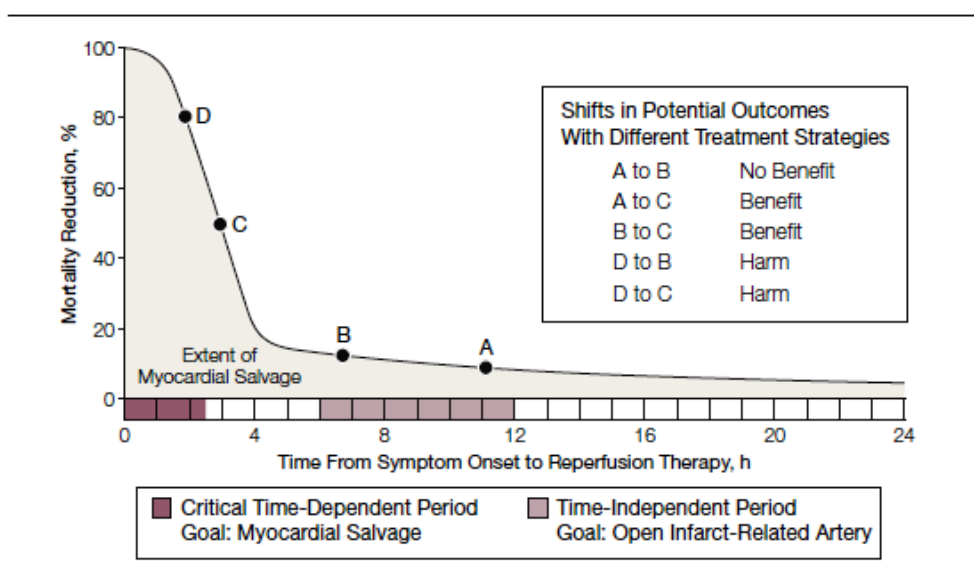
(DTB) kao vreme od prijema u bolnicu do otvaranja IRA balonom i vreme "door to needle" (DTN) kao vreme od prijema u bolnicu do iniciranja fibrinolitičke terapije, na uzorku od 192 509 pacijenata iz 645 bolnice koje su bile deo Nacionalnog registra za infarkt miokarda (*National*

Registry of Myocardial Infarction -NRMI), došli do zaključka da što je DTB-DTN vreme bilo duže, mortalitet se povećavao. Za svakih 30 minuta produženja DTB-DTN vremena, zabeleženo je 10% povećanja relativnog rizika za intrahospitalni mortalitet (OR 1,095, 95% confidence interval (CI) 1,065-1,126, $p < 0,001$). U celokupnoj kohorti pacijenata, multivarijantnom analizom korigovane šanse za mortalitet bile su identične u oba terapijska pristupa kada je PCI kašnjenje bilo više od 114 minuta ($p < 0,001$) (Slika 1).

Iako se prema poslednjim preporukama ESC više ne preporučuje upotreba termina "door to balloon", vreme i dalje predstavlja osnovnu odrednicu koja će opredeliti vrstu reperfuzione terapije. Pa tako, ukoliko se pPCI može izvesti u vremenu od 120 minuta od "nultog" vremena, odnosno od postavljanja dijagnoze STEMI, indikovana je pPCI i ima prednost u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Ukoliko se pak pPCI ne može uraditi unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze STEMI, indikovano je sprovođenje fibrinolitičke terapije, ukoliko je moguće unutar 10 minuta. Ovo vreme od 10 minuta određeno je na osnovu medijane vremena od randomizacije do davanja bolusa fibrinolitika u STREAM (*Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction*) studiji, koje je iznosilo 9 minuta (34), pri čemu je vreme do pPCI iznosilo 78 minuta. Nakon fibrinolitičke terapije preporučuje se rana rutinska koronarografija u periodu od 2 do 24h nakon fibrinolitičke terapije, sa posledičnom PCI. Navedena strategija smanjila je stopu reinfarkta i rekurentne ishemije u poređenju sa ranijom strategijom "gledanja i čekanja", koja je preporučivala koronarografiju samo u slučaju spontane ili indukovane ishemije. U slučaju neuspeha fibrinolitičke terapije (izostanak minimum 50% rezolucije ST segmenta 60-90 minuta nakon fibrinolize) ili u slučaju hemodinamske i ritmičke nestabilnosti indikovana je urgentna spašavajuća ili "rescue" PCI.

Osim striktno podele na fibrinolitičku terapiju i primarnu PCI, razmatrana je kombinacija ova dva pristupa u okviru takozvane farmakoinvazivne strategije ili "facilitated PCI", a sve u cilju skraćivanja vremena do otvaranja infarktne arterije. Bazirana je na činjenici da u periodu prva 2-3 sata od početka tegoba, imamo jasan benefit od reperfuzije i značajnu redukciju mortaliteta koja je u funkciji vremena (35), a pre svega posledica očuvanja miokarda (Slika 2, deo hipotetičke krive mortaliteta do tačke D i od tačke D do tačke C). Nakon tog vremena i dalje imamo benefit u smislu redukcije mortaliteta, ali znatno manji. U ovoj situaciji, nakon 2-3h od početka tegoba, a na zaravnjenom delu krive mortaliteta (Slika 2, deo krive od tačke B do tačke A), prioritet je otvaranje IRA i uspostavljanje protoka. Upravo davanjem fibrinolitičke terapije i kombinacije

fibrinolitičke terapije sa GPIIb/IIIa inhibitorima pre PCI u situacijama kada je vreme do PCI bilo produženo, nastojalo se da se ranije uspostavi protok kroz koronarnu arteriju i smanji veličina infarkta. To bi imalo smisla samo ukoliko će se vreme na krivi mortaliteta pomeriti sa tačke A ili B ka tački C na nishodni deo krive mortaliteta. U suprotnom, na zaravnjenom delu krive, ovakav pristup nema mesta (Slika 2). Međutim, u ovakvom farmakoivanzvinom pristupu, zaboravljeno je da je neophodno 30-45 min od aplikacije do dejstva fibrinolitika. Svakako, ovo je jedan egzaktan primer da je rano uspostavljanje reperfuzije imperativ.



Slika 2. Hipotetički prikaz odnosa dužine trajanja tegoba pre reperfuzije, redukcije mortaliteta i stepena miokardnog očuvanja. Preuzeto od: Gersh BJ et al. JAMA 2005;293:979-86.

Kada je u pitanju vremenski okvir za otvaranje infarktne arterije, više randomizovanih studija potvrdilo je da je period od 0-12h i dalje imperativ za izvođenje reperfuzione terapije (Klasa dokaza I, nivo dokaza A ESC preporuka) (36). Kod pacijenata sa znacima prolongirane ishemije, sa hemodinamskom nestabilnošću i životnougrožavajućim aritmijama preporučuje se urgentna pPCI i nakon perioda od 12 (Klasa dokaza I, nivo dokaza C ESC preporuka). Rutinska PCI bi trebalo da se razmotri kod svih pacijenata sa kasnom prezentacijom, 12-48h nakon početka tegoba (Klasa dokaza IIa, nivo dokaza B ESC preporuka). Međutim, prema rezultatima OAT (*Occluded Artery Trial*) studije (37) na 2166 pacijenata i meta analize Ioannidis i sar. (38) rutinska PCI kod stabilnih pacijenata sa okluzijom IRA i periodom prezentacije nakon 48h se ne preporučuje (Klasa dokaza III, nivo dokaza A, ESC preporuka).

2.3. Značaj vremena do reperfuzije na kliničke ishode

Opšte je poznato da vreme predstavlja osnovnu determinantnu kada je u pitanju prognoza pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Povezanost vremena do reperfuzije i kliničkih ishoda STEMI pacijenata analizirana je ekstenzivno kako sa fibrinolitičkom terapijom, tako i sa pPCI. Smatra se da će na vreme sprovedena reperfuzija, ograničiti veličinu infarkta, nastanak komplikacija, pre svega srčane slabosti, kao i smanjiti rani i kasni mortalitet. De Luka i sar. (39) su na velikom uzorku STEMI pacijenata zaključili da odlaganje PCI za svakih 30 minuta od početka tegoba predstavlja 8% povećanje relativnog rizika za jednogodišnji mortalitet (HR 1,01-1,15; $p=0,04$). Brodie i sar. (40) su u dve velike studije na uzorku od preko 4500 pacijenata pokazali da je kraće DTB vreme (<90 min) povezano sa manjim ukupnim mortalitetom (3,1% vs. 4,3%; HR 0,72; 95% CI 0,52-0,99; $p=0,045$). Međutim, kod pacijenata sa ranom prezentacijom (<90 min), kraće DTB vreme (<90 min) je povezano sa nižim jednogodišnjim mortalitetom (1,9% vs. 3,8%, $p=0,029$) dok kod pacijenata sa kasnom prezentacijom (>90 min), DTB vreme nije imalo uticaja na mortalitet (4,0% vs. 4,6%, $p=0,47$). Brojne studije su sprovedene sa ciljem da se utvrdi uticaj vremena reperfuzije na veličinu infarkta miokarda i istisnu frakciju leve komore (*eng. left ventricular ejection fraction-LVEF*). U randomizovanoj studiji koja je ispitivala uticaj vremena reperfuzije na veličinu infarkta miokarda između fibrinolitičke terapije i pPCI, a u kojoj je veličina infarkta procenjavana putem SPECT-a (*eng. single photon emission computed tomography*) veličina infarkta je bila u korelaciji sa vremenom sprovođenja fibrinolize, ali ne i pPCI (41). Nasuprot ovoj studiji, Stone i sar. (42) su na uzorku od 1200 pacijenata procenjivali prediktore veličine infarkta koja je procenjavana SPECT-om, sa medijanom vremena od 23 dana i došli do zaključka da su prednja descendna koronarna arterija (*eng. left anterior descending-LAD*), duže "door to device" vreme, muški pol i TIMI protok (*Thrombolysis In Myocardial Infarction-TIMI*) 0/1 pre pPCI u najvećoj korelaciji sa veličinom infarkta. U HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) studiji sprovedenoj na 2639 pacijenata, pokazano je da postoji statistički značajna, obrnuta korelacija, "door to balloon" vremena sa LVEF na prijemu (43). Sa druge strane, rezultati CADILLAC (*Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*) studije na 2082 pacijenata i DANAMI-2 (DANish Trial in Acute Myocardial Infarction) studije na 686 pacijenata, ne ukazuju na to da postoji signifikantna razlika u LVEF

tokom hospitalizacije kod pacijenata sa kraćim u odnosu na one sa dužim DTB vremenom (44,45).

U INFUSE-AMI (*Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients with Large Anterior Myocardial Infarction*) studiji, ispitivan je uticaj vremena reperfuzije kod 450 pacijenata sa STEMI prednjeg zida na veličinu infarkta, TIMI protok i MPG (*Myocardial Perfusion Grade-MPG*) na kraju intervencije i jednogodišnji mortalitet. Pokazano je da rana reperfuzija (unutar 3h) nije povezana za boljim TIMI protokom i MPG na kraju intervencije, ali je nezavisni prediktor veličine infarkta ($p=0,02$). Jednogodišnji mortalitet je bio manji u grupi pacijenata sa ranom reperfuzijom (4,0% vs. 9,2%; $p=0,02$) (46). Nasuprot ovoj studiji, u APEX AMI (*Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction*) studiji, pokazano je da je vreme do reperfuzije povezano sa većim proceduralnim uspehom i većim MPG (47). Rezultati druge studije na 5745 pacijenata, pokazali su značajnu povezanost između vremena od pojave bola do otvaranja infarktne arterije ("symptoms to balloon" vreme-STB) sa 90-dnevnim mortalitetom (3,7%, 4,2% i 6,5% za vremena <3 h, 3-5 h i >5 h, $p<0,0001$), kao i povezanost "door to balloon" (DTB) vremena sa 90-dnevnim mortalitetom (3,2%, 4,0%, 4,6% i 5,3% za vreme <60 min, 60-90 min, 90-120 min i ≥ 120 min, $p<0,0001$). Takođe su zaključili da je prehospitalno odlaganje i posledično produženje totalnog ishemijskog vremena statistički značajnije povezano sa preživljavanjem nego DTB odlaganje (48).

Da je na vreme izvedena reperfuzija povezana sa smanjenim rizikom od rehospitalizacija zbog srčane slabosti pokazali su Lambert i sar. (49) u studiji na 1440 pacijenata sa STEMI. Pokazali su da je svako sistemsko odlaganje 90 i više minuta povezano sa OR od 2,02 (CI 0,92-4,4) za rehospitalizacijom zbog srčane slabosti unutar godinu dana, u poređenju sa pacijentima kod kojih je sistemsko odlaganje manje od 90 minuta.

Studija Terkelsen i sar. (50) koja je obuhvatila 7952 pacijenta sa STEMI lečenih pPCI je pokazala da sa svakim satom produženja totalnog ishemijskog vremena postoji relativno povećanje incidencije srčane slabosti za 4% tokom dugoročnog praćenja. Pa tako, u zavisnosti da li je vreme totalno ishemijsko vreme 60 minuta i manje ($n = 451$), 61-120 minuta ($n = 3457$), 121-180 minuta ($n = 2655$), ili 181- 360 minuta ($n = 1389$) rizik za rehospitalizaciju zbog srčane slabosti iznosi 10,1%, 10,6%, 12,3%, i 14,1% ($p < 0,001$).

Prema nacionalnom vodiču za lečenje infarkta miokarda Velike Britanije (*Treatment of Heart Attack National Guidance, National Infarct Angioplasty Project-NIAP*), ukoliko je totalno

ishemijsko vreme 60-120 minuta, intrahospitalni mortalitet je 2,7%, jednomesečni 2,9%, a jednogodišnji mortalitet je 5,1%. Međutim, ukoliko se to vreme produži na više od 180 minuta, intrahospitalni mortalitet se povećava na čak 11,4%, dok je jednogodišnji mortalitet 15,9% (51).

2.4. Procena uspešnosti reperfuzije

Uspešnost pPCI se procenjuje odsustvom rezidualne stenozе na mestu implantiranog stenta za više od 20% i uspostavljanjem normalnog antegradnog protoka kroz koronarnu arteriju koji je komparabilan sa protokom u neinfarktnoj arteriji. Procena se vrši TIMI (*Thrombolysis in myocardial infarction-TIMI*) protokom i izražava brojevima od 0-3, pri čemu TIMI 0 protok predstavlja odsustvo protoka, TIMI 1 protok je slab antegradni protok koji ne ispunjava čitavu arteriju, TIMI 2 je protok koji ispunjava čitavu arteriju ali je sporiji u odnosu na susednu neinfarktну arteriju i TIMI 3 predstavlja normalan protok, ista je brzina punjenja i pražnjenja otvorene, infarktne, kao i susedne koronarne arterije. Uspostavljanje TIMI 3 protoka postiže se kod 93-96% pacijenata u poređenju sa fibrinolitičkom terapijom gde se TIMI 3 protok ostvaruje u 50-60% pacijenata (52). Osim TIMI protoka, uspešnost pPCI se procenjuje i uspostavljanjem adekvatnog prebojavanja miokarda kontrastom (prikaz razlivenog kontrasta u koronarnoj mikrocirkulaciji u vidu "magle"), tzv. "Thrombolysis Myocardial Perfusion Grade" (TMPG) ili "Myocardial Blush Grade" (MBG) koji ima vrednosti od 0-3, pri čemu se MBG 0-2 smatra za odsustvo tkivne perfuzije.

Neadekvatna perfuzija miokarda nakon uspešne mehaničke rekanalizacije infarktne arterije se često opisuje kao "*no-reflow*" fenomen. Dijagnoza "*no-reflow*" fenomena se postavlja kada je postproceduralni TIMI protok <3, ili u slučaju TIMI 3 protoka, ukoliko je MBG 0-2, kao i kada je rezolucija ST segmenta 4h nakon procedure <70% (53). Klinički, "*no-reflow*" fenomen je češće povezan sa perzistentnim znacima ishemije, bolovima u grudima, pojavom ventrikularnih aritmija, srčane slabosti, remodelovanja leve komore, kao i sa mortalitetom (54).

Optimalna reperfuzija je važna odrednica prognoze pacijenata nakon pPCI. U pregledu PAMI studija, kod 232 od 3362 pacijenta (6,9%) nije uspostavljen TIMI 3 protok. Godišnji mortalitet je kod ovih pacijenata iznosio 14%, a kod pacijenata kod kojih je postignut TIMI 3 protok, mortalitet je iznosio svega 3%, pri čemu se većina ove razlike registrovala u prvih 30 dana. TIMI 0-2 protok nakon pPCI je bio značajan prediktor mortaliteta (HR 3,8; 95% CI 2,5-

5,7) (55). Suboptimalna reperfuzija miokarda je u korelaciji sa većom veličinom infarkta i lošijim kliničkim ishodom, uključujući i petogodišnji mortalitet koji iznosi 7,8% ukoliko su TIMI i MBG 3, nasuprot 20% kod pacijenata kod kojih su TIMI i MBG ≤ 2 (56).

Prethodne kliničke studije su pokazale da je inicijalni TIMI protok u IRA pre pPCI nezavisni prediktor boljeg jednogodišnjeg preživljavanja pacijenata sa STEMI (57,58). Takođe, istraživanje Schaaf i sar. (59) na grupi od 140 pacijenata sa STEMI pokazalo je da su pacijenti sa TIMI 0-1 pre pPCI imali veći infarkt i češću pojavu mikrovaskularne opstrukcije procenjeno putem NMR u odnosu na pacijente koji su imali TIMI 2-3 pre pPCI.

3. REPERFUZIONO OŠTEĆENJE

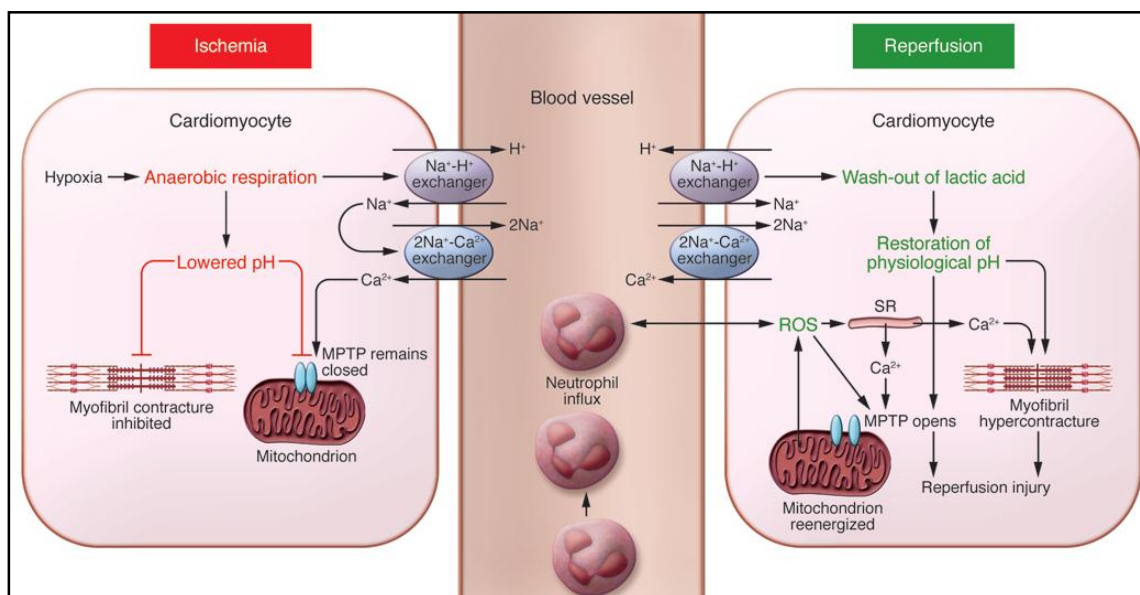
Tretman izbora za pacijente sa akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom (STEMI) predstavlja na vreme izvedena reperfuzija, bilo mehanička putem primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI), bilo hemijska reperfuzija primenom fibrinolitičke terapije. Cilj navedene terapije je redukcija ishemijskog oštećenja putem očuvanja vijabilnog miokarda, ograničenje veličine infarkta, prezervacija funkcije leve komore i sprečavanje nastanka srčane slabosti. Međutim, sam proces reperfuzije može delovati kao "mač sa dve oštrice" uzrokujući akceleriranu smrt kardiomiocita i dodatno miokardno oštećenje, fenomen koji se naziva *miokardno reperfuziono oštećenje* (eng. *reperfusion injury-RI*) (60-62).

Iako se poslednjih decenija intenzivno nastoji da se poboljša miokardna perfuzija i spreči miokardno oštećenje, pre svega nastojanjem da se u što kraćem vremenu sprovede pPCI, usavršavanjem atitrombotske terapije koja će omogućiti patentnost infarktne arterije nakon otvaranja, za sada još uvek nema efektivne terapije i mehanizma koji će definitivno sprečiti reperfuziono oštećenje.

U osnovi miokardnog *ishemijskog* i miokardnog *reperfuzionog oštećenja* stoji bazično jedan patofiziološki mehanizam koji započinje okluzijom koronarne arterije. U uslovima ishemije, ćelijski metabolizam prelazi na anaerobnu glikolizu što rezultuje akumulacijom laktata i redukcijom intracelularnog pH na vrednost <7.0 . Kao posledica nagomilavanja H^+ jona intracelularno, aktivira se Na^+H^+ izmenjivač (pumpa) sa ciljem eliminacije H^+ jona iz ćelije što rezultuje povećanim ulaskom Na^+ jona u ćeliju koji kaskadno aktivira $2Na^+-Ca^{2+}$ jonsku pumpu što na kraju rezultuje nagomilavanjem intracelularnog Ca^{2+} . U uslovima ishemije, sa jedne

strane, prestaje da funkcioniše $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -aza, uzrokujući stalni porast intracelularnog Na^+ , a sa druge strane, acidoza sprečava otvaranje mitrohondrijalnih permeabilnih pora (*eng. mitochondrial permeability transition pore-MPTP*) i Ca^{2+} zavisnu hiperkontraktilnost kardiomiocita (63).

Po uspostavljanju reperfuzije, nastupa proces reperfuzionog oštećenja koji nastaje kao posledica sinergističkog dejstva nekoliko faktora. Osnovu čine oksidativni stres koji dovodi do oštećenja sarkoplazmatskog retikuluma i oslobađanja Ca^{2+} jona u uslovima već postojećeg viška Ca^{2+} jona, oštećenje mitrohondrijalne membrane i povećanog upliva Ca^{2+} sa posledičnom aktivacijom MPTP. Istovremeno, brzi oporavak intracelularnog pH, koji nastaje sa ponovnim uspostavljanjem koronarnog protoka i ispiranjem laktata, dovodi do otvaranja MPTP i Ca^{2+} indukovane hiperkontraktilnosti kardiomiocita unutar prvih nekoliko minuta reperfuzije. Kao zajednički činilac *oksidativni stres, intracelularno nagomilavanje Ca^{2+} i uspostavljanje normalnog pH* imaju *otvaranje MPTP* i depolarizaciju mitrohondrijalne membrane omogućavajući oksidativnu fosforilaciju što rezultuje u depleciji ATP i ćelijskoj smrti (*Slika 3*).



Slika 3. Šematski prikaz osnovnih činilaca akutnog miokardnog reperfuzionog oštećenja. Preuzeto od: Hausenloy DJ, Yellon DM. J Clin Invest. 2013;123(1):92–100

Upravo ova zapažanja usmerila su naučnike ka pronalasku potencijalne terapijske strategije za sprečavanje miokardnog reperfuzionog oštećenja: mitrohondrijalne specifične antioksidante, blokatore Ca^{2+} kanala na sarkolemi i mitrohondrijalnoj membrani, inhibiciji Na^+ -

H⁺ izmenjivača, usporavanje reperfuzije takozvanim ishemijskim postkondicioniranjem (IP) ili inhibicijom MPTP. Poznato je da Cyclosporin A kao MPTP inhibitor, ukoliko se primeni u ranoj fazi reperfuzije, može da redukuje veličinu infarkta za 40-50% u animalnim modelima (64).

Kloner je izučavajući reperfuziono oštećenje na animalnim modelima izvršio podelu reperfuzionog oštećenja na četiri oblika od kojih su prva dva reverzibilna.

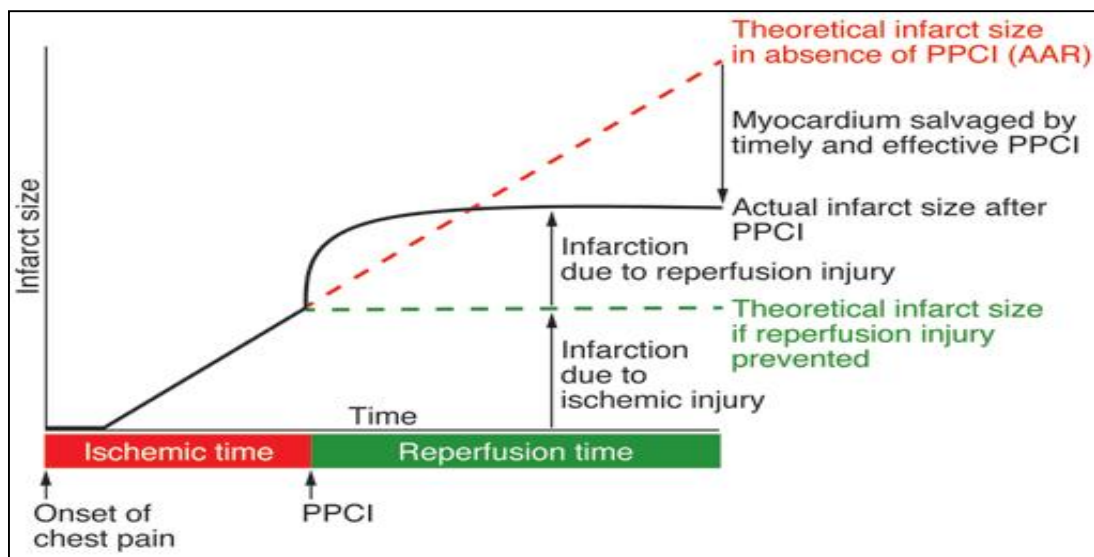
1. *Reperfuzijom indukovane aritmije ili reperfuzione aritmije*. Nakon otvaranja IRA, po uspostavljanju koronarnog protoka i reperfuzije, obično još u toku same intervencije, može se zabeležiti iznenadna pojava ventrikularne tahikardije (VT) koja može biti i samoterminirajuća, ali se, ne retko, može zabeležiti i ventrikularna fibrilacija (VF) koja ukoliko se javi kasnije može dovesti do iznenadne srčane smrti (65).

2. *"Ošamućeni" miokard*. Kardiomiociti koji su sačuvani postupkom uspostavljanja koronarnog protoka imaju prolongiranu fazu kontraktilne disfunkcije nastalu usled poremećaja intracelularnog biohemizma koji je uzrokovan oksidativnim stresom i viškom intracelularnog kalcijuma (66).

3. *Vaskularno reperfuziono oštećenje ili mikrovaskularna opstrukcija (MVO)*. Nakon otvaranja IRA i uspostavljanja koronarnog protoka, može se povremeno zapaziti fenomen usporenog, tromog koronarnog protoka i slabije opacifikacije miokarda kontrastom, fenomen opisan davne 1966. godine od strane Kruga i saradnika kao "nemogućnost reperfuzije prethodno ishemijski zahvaćene regije" (67). Čak 30-40% pacijenata kod kojih je uspostavljen naizgled normalan koronarni protok ima znake MVO potvrđene perfuzionom scintigrafijom miokarda (68) ili magnetnom rezonancom sa kontrastom (69). Osnovnu podlogu za nastanak MVO čini oštećenje mikrovaskulature, oticanje (bubrenje) kardiomiocita, mikroembolizacija fragilnog, trošnog materijala sa površine aterosklerotskog plaka, trombocitni mikrotrombi i neutrofilni čepovi. Teži stepen MVO može dovesti do ekstravazacije krvi iz oštećenog mikrovaskularnog korita uzrokujući stvaranje hemoragijskog infarkta. Činjenica je da je fibrinolitička terapija češće povezana sa nastankom hemoragijskog infarkta u odnosu na mehaničku reperfuziju. Svakako, iako se smatralo da hemoragijska komponenta može dovesti do ekstenzije i proširenja zone infarkta, histološke analize kod umrlih pacijenata su pokazale da to nije slučaj jer se hemoragija ne proteže van infarktne zone. Danas je poznato da prisustvo MVO ukazuje na veći infarkt miokarda, nižu EF leve komore, negativno remodelovanje i lošiji ishod (70).

4. *Letalno reperfuziono oštećenje*. Uspostavljanje reperfuzije može uzrokovati definitivnu smrt kardiomiocita koji su bili vijabilni neposredno nakon uspostavljanja koronarnog protoka. Smatra se da je letalno reperfuziono oštećenje odgovorno za 50% definitivne veličine infarktne zone. Paradoksalno, reperfuzija koja bi trebala da ograniči veličinu infarkta, umanjuje svoj benefit uzrokujući letalno oštećenje kardiomiocita (Slika 4). Iako se traga za potencijalnim kardioprotektivnim mehanizmima, za sada ne postoji efektivna terapija koja bi sprečila letalno reperfuziono oštećenje kod pacijenata koji se podvrgavaju pPCI.

Slika 4 prikazuje pojedinačni doprinos, kako miokardnog ishemijskog oštećenja nastalog okluzijom koronarne arterije, tako i reperfuzionog oštećenja nastalog nakon uspostavljanja reperfuzije, na definitivnu veličinu infarkta. Primenom terapijskih postupaka koji bi mogli da eliminišu ili smanje reperfuziono oštećenje, uticalo bi se na smanjenje veličine infarkta i potencirala potpuna korist od miokardne reperfuzije.



Slika 4. Slika prikazuje individualni doprinos akutnog miokardnog oštećenja i miokardnog reperfuzionog oštećenja na konačnu veličinu infarkta kod STEMI pacijenata u periodu do 24h nakon PPCI. Preuzeto od: Hausenloy DJ, Yellon DM. *J Clin Invest.* 2013;123(1):92–100.

Kratkotrajna epizoda teške ishemijske može uzrokovati prolazno oštećenje kontraktilne sposobnosti kardiomiocita i miokardnu disfunkciju sa postepenim oporavkom kontraktilne sposobnosti u narednim danima ili nedeljama, po uspostavljanju protoka, stanje koje se naziva "ošamućeni" miokard. Termin je inicijalno korišćen u eksperimentalnim uslovima, kada je na animalnim modelima, nakon privremene okluzije koronarne arterije u trajanju od 5-15 min,

registrovana disfunkcija leve komore koja je perzistirala nekoliko dana uprkos brzom reperfuziji.

Za razliku od ošamućenog, "hibernirani" miokard predstavlja stanje hronične miokardne kontraktilne disfunkcije nastalo usled hronične redukcije koronarnog protoka u mirovanju i povećanih miokardnih zahteva. Ishemijom zahvaćeni miokard se odlikuje vijabilnim kardiomiocitima, ali sa hronično deprimiranom kontraktilnom funkcijom. Uspostavljanjem koronarnog protoka revaskularizacijom miokarda, kontraktilna funkcija se može delimično ili čak i u potpunosti oporaviti.

Onog momenta kada je postalo jasno da na definitivnu veličinu infarkta utiče ne samo miokardno ishemijsko već i reperfuziono oštećenje, nastojalo se za iznalaženjem mehanizama da se redukuje reperfuziono oštećenje. Kako se reperfuziono oštećenje dešava unutar nekoliko prvih minuta po uspostavljanju koronarnog protoka, Piper i sar. (71) su zaključili da "ono što se prvo desi, mora se prvo i tretirati". Upravo je to bio povod za uvođenje ishemijskog postkondicioniranja kao mehanizma za smanjenje reperfuzionog oštećenja. Iako je prvi put termin "postkondicioniranje" upotrebljen od strane Na i sar. (72) da se preveniraju reperfuzione aritmije, Zhao i sar. (73) su 2003. godine, na eksperimentalnom modelu, dokazali da postkondicioniranje može smanjiti letalno reperfuziono oštećenje i time ograničiti veličinu infarkta. Ishemijsko postkondicioniranje podrazumeva kratke epizode veštački indukovane ishemije, koje se smenjuju sa epizodama reperfuzije, a neposredno nakon uspostavljanja protoka, odnosno perfuzije. Ako izuzmemo eksperimentalne, animalne modele, prvi put kod ljudi, takođe u eksperimentalne svrhe, postkondicioniranje je primenjeno 2005. godine, tako što je nakon otvaranja infarktne arterije vršena insuflacija balona u koronarnoj arteriji u četiri ciklusa u trajanju od jedne minute i sa pauzama od jedne minute. Registrovano je da je površina ispod krive (AUC) za enzim CK bila 36% manja kod pacijenata kod kojih je primenjeno postkondicioniranje, kao i da je veličina infarkta procenjena putem SPECT-a i NMR bila manja (74,75). Ovo je bio dokaz da letalno reperfuziono oštećenje daje veliki doprinos u definitivnoj veličini infarkta, te da se pravovremenom intervencijom može ograničiti veličina infarkta.

Osim na ovaj način, pokušalo se i sa drugim metodama kondicioniranja koje nisu podrazumevale ishemiju na nivou koronarne arterije, već veštački izazvanu udaljenu ishemiju, što je nazvano udaljeno ishemijsko kondicioniranje (*eng. remote ischaemic conditioning-RIC*). Najčešće je izazivana putem naduvane manžetne za pritisak na nozi ili ruci izazivajući tako udaljenu ishemiju ruke ili noge u ciklusima. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da na ovaj

način indukovano RIC, kod pacijenata sa STEMI lečenim putem pPCI redukuje veličinu infarkta za 20-30%, procenjeno putem kardiospecifičnih ezima, SPECT-om ili MRI. (76,77). Da li će osim smanjenja veličine infarkta ovakva vrsta RIC uticati i na dugoročne ishode, odgovor će nam dati CONDI-2/ERIC-PPCI studija (78).

Na nivou kardiomiocita, smatra se da je glavni uzrok reperfuzionog oštećenja brza korekcija intracelularne acidoze i uspostavljanje normalnog pH. Iz tog razloga, smatra se da održavanje acidoze u dužem vremenu nakon reperfuzije može delovati protektivno na očuvanje veličine infarkta. Heusch je prvi pretpostavio da je efekat postkondicioniranja baziran upravo na održanju acidoze, odnosno da postkondicioniranje za posledicu ima usporeni oporavak intracelularnog pH (79). Inserte i sar. (80) pokazali su jasnu povezanost između postkondicioniranja, usporenog oporavka intracelularnog pH i veličine očuvanja miokarda.

Osim mehaničkog kondicioniranja, brojni su drugi pokušaji da se ograniči letalno reperfuziono oštećenje i samim tim veličina infarkta. Neki od njih podrazumevaju medikamentnu terapiju, u vidu intravenskog metoprolola, adenzina, azot oksida, inhibitora protein kinaze C, eksenatida (agonista GLP-1 receptora), ciklosporina A i dr. Više studija je pokušalo da veštački indukovanom hipotermijom ograniči veličinu infarkta. Prve studije nisu imale pozitivne rezultate jer je bilo neophodno dosta vremena za indukciju hipotermije. Rezultati studije COOL-AMI, koja se trenutno sprovodi, sa novim aparatom za intravaskularnu hipotermiju, koji omogućava brzu indukciju hipotermije (<32C za 20 minuta), se uskoro očekuju.

Međutim, ako se vratimo na početak, jasno je da glavnu determinantu koja definiše veličinu infarkta i prognozu pacijenata sa STEMI predstavlja vreme, odnosno da na vreme uspostavljena reperfuzija definitivno utiče na veličinu infarkta. Upravo iz ovoga proizilazi da neće svi pacijenti imati korist od ishemijskog kondicioniranja. Pacijenti koji imaju veće šanse za redukciju letalnog ishemijskog oštećenja putem kondicioniranja su pacijenti sa totalnim ishemijskim vremenom od 2-3h, pacijenti sa velikom zonom miokarda pod rizikom (30-40% leve komore), odnosno STEMI prednjeg zida, potpuno okludirana infarktna arterija pre pPCI, bez kolateralne cirkulacije (81).

4. POSTINFARKTNO REMODELOVANJE

Termin "remodelovanje" prvi put je upotrebljen u kontekstu infarkta miokarda od strane Hockman-a i Buckey-ja sa ciljem da se označi proces zamene infarktne ožiljnog tkivom (82). U eksperimentalnim radovima Pfeffer-a i Braunwald-a 1990. godine, termin remodelovanje upotrebljen je da označi povećanje dimenzije leve komore nakon infarkta miokarda (83).

Vremenom, nakon uvida u patofiziološke mehanizme remodelovanja, shvaćeno je da nakon infarkta miokarda nastupaju promene u dimenzijama, obliku i debljini leve komore, kako područja koje je zahvaćeno infarktom, tako i susednog neinfarktne područja, dovodeći do dilatacije, hipertrofije i stvaranja kolagenog ožiljka, što je jednim imenom nazvano *ventrikularno remodelovanje*.

Osnovnu ulogu u remodelovanju, pored veličine i lokalizacije infarkta, imaju i povećani pritisci punjenja leve komore, koji mogu doprineti povećanom zidnom stresu i ekspanziji infarkta, kao i patentnost infarktne arterije, koja sa druge strane može ubrzati stvaranje ožiljnog tkiva i povećanje turgora u infarktnoj zoni, te posledično doprineti smanjenju rizika za ekspanziju infarkta i ventrikularnu dilataciju (83).

Miokard se sastoji od tri gradivne jedinice: kardiomiocita, ekstracelularnog matriksa (ECM) i kapilarne mikrocirkulacije koji zajednički čine kontraktilnu jedinicu. Sve tri komponente učestvuju u procesu remodelovanja i predstavljaju target u terapijskom pogledu. Kardiomiociti mogu obezbediti povećanu napetost zida putem skraćanja (kontrakcije), dok ekstracelularni matriks predstavlja viskoelastičnu sredinu, otpornu na stres, sačinjenu od tipa I i tipa III kolagena, koji drži na okupu miocite i omogućava prostornu vezu između miofilamenata i njihove kapilarne mikrocirkulacije (84,85).

Kao posledica infarkta miokarda nastupa migracija makrofaga, monocita i neutrofilnih granulocita u područje infarktne zone što dovodi do mnogobrojnih intracelularnih signalnih procesa i neurohumoralne aktivacije, aktiviranja simpatičkog nervnog sistema, sistema renin angiotenzin aldosteron (RAAS) i oslobađanja natriuretskih peptida (86).

Postinfarktne remodelovanje počinje nekoliko sati od infarkta miokarda, može trajati nedeljama ili mesecima, a delimo ga na ranu fazu (unutar 72h) i kasnu fazu (posle 72h).

Rano remodelovanje podrazumeva ekspanziju infarkta koja se definiše kao "akutna dilatacija i istanjenje infarktne zone, koje se ne može objasniti dodatnom miokardnom nekrozom" (87). Smatra se da je uzrokovana kombinacijom više činilaca, a najveći značaj pored disrupcije kardiomiocita, ima degradacija kolagena u ECM od strane matriks metaloproteinaza (MMPs) oslobođenih iz neutrofila, što dovodi do izostanka kontakta i udaljavanja miocita i posledičnog istanjenja i dilatacije infarktne zone. Navedeni procesi za posledicu imaju povećano dijastolno i sistolno opterećenje odnosno povećanje endsistolnog i enddijastolnog volumena, što shodno Frank-Starlingovom zakonu inicijalno dovodi do skraćanja miofibrila kako bi se obezbedio adekvatan udarni volumen. Istovremeno nastupa aktivacija simpatičkog nervnog sistema, produkcija kateholamina, aktivacija RAAS kao i produkcija atrijalnog i moždanog natriuretskog peptida (ANP i BNP). Ovi kompenzatorni mehanizmi, skraćanje miofibrila i ubrzanje srčane frekvence pod dejstvom kateholamina, dovode do hiperkinetskih pokreta okolnih, neinfarktne segmenata. Sa druge strane, produkcija natriuretskih peptida ima za posledicu smanjenje sistemske vaskularne rezistencije, smanjenje intravaskularnog volumena i bolje ventrikularno punjenje. Ovi mehanizmi imaju za cilj privremeno obezbeđenje adekvatne hemodinamike. Ekspanzija infarkta je usko povezana sa većom incidencom razvoja komplikacija kao što su srčana slabost, postinfarktne aneurizma i ruptura miokarda u uslovima ekstremne ekspanzije infarkta, ali i sa većom incidencom mortaliteta.

Kasno remodelovanje podrazumeva niz kompenzatornih mehanizama koji se odražavaju dominantno na infarktne nezahvaćenom području, a podrazumevaju dilataciju leve komore sa ciljem održanja udarnog volumena i hipertrofiju miocita koja se manifestuje u povećanju ćelijskog volumena do 70% (88) i hipertrofiji miokarda na račun umnožavanja sarkomera u seriji, a bez promene dužine sarkomere ("ekscentrična hipertrofija miokarda"). Dilataciju leve komore prati promena geometrije leve komore iz elipsoidnog u sferični oblik, što za posledicu ima dilataciju mitralnog anulusa, razvoj mitralne regurgitacije, pogoršanja remodelovanja leve komore i posledičnu srčanu insuficijenciju.

Značajan napredak u terapiji predstavlja inhibicija angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), aldosterona i blokada beta receptora u redukciji procesa remodelovanja.

Kako je osnovni prediktor remodelovanja leve komore veličina infarkta, niz istraživanja je usmereno ka otkrivanju prediktora veličine infarkta, remodelovanja leve komore i posledično redukciji komplikacija i mortaliteta.

Poznavajući komplikacije koje nastaju kao posledica ranog i kasnog remodelovanja, jasno je da je neophodna pravovremena dijagnostika kako bi se različitim terapijskim modalitetima ograničio proces remodelovanja i sprečile komplikacije.

Iako nam danas na raspolaganju stoje razne "imaging" tehnike za procenu funkcije leve komore i dijagnozu remodelovanja, centralno mesto, zbog svoje jednostavne upotrebe i velike rasprostranjenosti, zauzima 2D i 3D ehokardiografija.

Najčešće korišćeni metrički parametar ehokardiografije koji u najvećoj meri zavisi od veličine infarkta miokarda i stepena remodelovanja leve komore je istisna frakcija leve komore (*eng. left ventricle ejection fraction-LVEF*) (89). Međutim, pokazalo se da drugi parametri, kao što su enddiastolni i endsistolni volumeni leve komore (*eng. left ventricular end-diastolic volume-LVEDV; left ventricular end-systolic volume- LVESV*) i njihovi indeksi, više koreliraju sa prognozom u odnosu na EF. Enddiastolni volumen leve komore (LVEDV) se u više istraživanja pokazao kao nezavisan prediktor remodelovanja leve komore (90,91). Još jedan od pokazatelja i prediktora kako remodelovanja leve komore, tako i komplikacija, srčane slabosti, ali i mortaliteta nakon STEMI jeste zbirni indeks segmentne kinetike (*eng. wall motion score index-WMSI*).

Moller i sar. (92) su u grupi od 767 STEMI pacijenata, lečenih putem pPCI, pokazali da je WMSI određen unutar 24h od reperfuzije nezavisni prediktor mortaliteta i MACE, dok LVEF nije pokazala prediktivni značaj. WMSI se pokazao kao senzitivniji pokazatelj sistolne funkcije, u odnosu na LVEF, pa i u odnosu na Killip klasifikaciju (84,94). Istraživanje Salehi i sar. (93) na 150 pacijenata sa STEMI lečenih putem pPCI pokazalo je da ispitanici sa WMSI>2 imaju lošiju prognozu i veći mortalitet. Prema ovoj studiji, WMSI je još jednom izdvojio kao snažniji prediktor loše prognoze u odnosu na LVEF, kardiospecifične enzime i Killip klasu na prijemu.

Ehokardiografski se remodelovanje leve komore definiše kao povećanje enddiastolnog volumena leve komore za 20% i više, nakon minimum šest meseci, u odnosu na inicijalnu vrednost, merenu u akutnoj fazi infarkta miokarda (94).

5. PREDIKTORI VELIČINE INFARKTA, INTRAHOSPITALNIH KOMPLIKACIJA I MORTALITETA

I pored postignutog velikog napretka u lečenju pacijenata sa STEMI, još uvek 4-12% pacijenata umire tokom hospitalizacije, a još toliko do isteka prve godine od momenta akutnog infarkta miokarda (AIM) (36). Razvoj mehaničkih komplikacija infarkta (ruptura slobodnog zida leve komore, interventrikularnog septuma ili papilarnog mišića) sa posledičnom srčanom slabošću i razvojem kardiogenog šoka, kao i kardiogeni šok nastao na bazi teške disfunkcije leve komore predstavljaju osnovne uzroke intrahospitalnog mortaliteta. Pre ere primarne PCI, kardiogeni šok se javljao sa učestalošću od 6-12%, a mortalitet je iznosio oko 60% (95,96). Međutim, i danas se kardiogeni šok javlja sa učestalošću od 6-10% i predstavlja osnovni uzrok intrahospitalnog mortaliteta sa učestalošću od preko 50% (36). Savremene metode lečenja, uvođenje raznih oblika medikamentne i mehaničke cirkulatorne podrške, nisu značajno redukovale mortalitet od kardiogenog šoka.

Osim mehaničkih komplikacija AIM, teška disfunkcija leve komore dovodi do *akutne srčane insuficijencije*, koja može progredirati u kardiogeni šok. Vreme ispoljavanja srčane insuficijencije ima uticaja na prognozu ovih pacijenata. Prema podacima NRMI (*National Registry of Myocardial Infarction*) i GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) registara 13 do 20% pacijenata sa STEMI ima akutnu srčanu slabost na prijemu (97,98). Od 190518 pacijenata u NRMI-2 registru, 36303 (19,1%) pacijenta imalo je srčanu slabost Killip 2 i 3 na prijemu. Rezultati ovog registra ukazuju na činjenicu da srčana slabost na prijemu (OR 1,68; 95% CI 1,62–1,75), ima veću prediktivnu vrednost u odnosu na klasične prediktore intrahospitalnog mortaliteta kao što su starosno doba (OR 1,58; 95% CI 1,55–1,61), DM (OR 1,21; 95% CI 1,17–1,26), prethodni infarkt miokarda (OR 1,04; 95% CI 1,00-1,09) i prethodna srčana slabost (OR 0,92; 95% CI 0,88–0,97) (99). Pacijenti koji imaju postinfarktenu srčanu slabost imaju veći mortalitet, ali i morbiditet.

Upravo iz ovog razloga sve veći značaj se pridaje ranoj stratifikaciji rizika u cilju identifikacije pacijenata koji su pod povećanim rizikom za razvoj akutne srčane slabosti.

Osim srčane slabosti, *ventrikularne aritmije (VA)* su česte u prvim satima STEMI i predstavljaju važan prognostički faktor (100). Incidenca iznenadne srčane smrti, uzrokovane postojanom ventrikularnom tahikardijom (VT) ili ventrikularnom fibrilacijom (VF) u

prehospitalnoj fazi je i dalje visoka. U proseku 6-8% pacijenata će u ranoj fazi infarkta razviti VT, najčešće polimorfnu, brzu VT koja degeneriše u VF ili će se inicijalno manifestovati kao VF (101). Rana reperfuzija smanjuje rizik od ventrikularnih aritmija jer je ishemija osnovni trigger poremećaja ritma (102). Prognostička uloga VT/VF nastale u prvih 48h od STEMI i dalje je predmet rasprave. Međutim, dostupni podaci sugerišu da ovi pacijenti imaju povišeni 30-dnevni mortalitet, ali ne i dugoročni rizik od razvoja aritmija (103). VT i VF se mogu javiti u toku i nakon uspostavljanja koronarnog protoka kada ih nazivamo reperfuzione aritmije. Značaj reperfuzionih ventrikularnih aritmija kao prediktora VF je takođe pod znakom pitanja. Ukoliko se pak jave nakon rane faze infarkta (posle 48h), a nisu uzrokovane rekurentnom ishemijom predstavljaju prediktor loše prognoze i zahtevaju razmatranje implantacije kardioverter defibrilatora (*eng. implantable cardioverter defibrillator-ICD*) u cilju sekundarne prevencije prema aktuelnim preporukama (104). Prognostički značaj ventrikularnih aritmija nakon pPCI je ispitan u HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) studiji u kojoj je 5,2% pacijenata razvilo VA pri čemu se 85% svih VA javilo u prvih 48h. Zaključili su da postojana VT i VF nakon pPCI nije značajno povezana sa trogodišnjim mortalitetom ili pojavom MACE (105).

Istraživanje Timmer i saradnika (106) na 225 pacijenata sa STEMI pokazalo je da su TIMI 0-1 protok pre pPCI, godine <70 i veličina infarkta izražena putem maksimalne vrednosti CK nezavisni prediktori pojave VT. U ovoj studiji kod 151 (66%) pacijenta zabeležena je bar jedna epizoda VT. Jednogodišnji mortalitet je iznosio 7% i nije bilo povezanosti između učestalosti VT i mortaliteta.

Učestalost pojave VA nakon uspostavljanja TIMI 3 protoka i redukcije ST elevacije za 50%, ispitali su Majidi i saradnici, tako što su kod 157 pacijenata postavili 24h Holter neposredno nakon urađene pPCI. Zabeležili su da je 62% (97/157) pacijenata imalo VA za vreme ili neposredno nakon reperfuzije. Najveća učestalost od 72% zabeležena je u prvih 20 minuta od reperfuzije sa medijanom od 4 minute, a medijana trajanja VA iznosila je 105 minuta. Pacijenti sa većim brojem i učestalošću VA imali su veću apsolutnu vrednost elevacije ST segmenta i češće porast ST elevacije neposredno nakon pPCI (107).

Incidenca VA je direktno proporcionalna sa veličinom infarkta i obrnuto proporcionalna sa LVEF. Slično akutnoj srčanoj slabosti, osnovni faktori udruženi sa pojavom ventrikularnih

aritmija su ekstenzivnost infarkta, redukcija funkcije leve komore, remodelovanje i formiranje ventrikularne aneurizme (108-110).

Na značaj veličine infarkta i EF leve komore ukazale su i studije kao što su MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) (111) i SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) studija (112) koje su pokazale da će najveću korist od implantacije ICD u prevenciji iznenadne srčane smrti od VA imati pacijenti sa EF <35%. Međutim, jedan skroman broj pacijenata će nakon STEMI doživeti srčani zastoј i sa EF većom od 35% (113).

Činjenica da 25% svih smrtnih ishoda tokom prve godine nakon AIM nastaje unutar prvih 48 sati, 45% unutar 7 dana, a čak 57% unutar 30 dana, jasno nameće potrebu za ranom procenom rizika (114,115). Upravo iz navedenog razloga, veliki naponi su učinjeni da se identifikuju oni faktori koji će nam ukazati na pacijente sa povišenim rizikom od intrahospitalnih komplikacija (srčana slabost, poremećaji ritma) kao i od rekurentnih ishemijskih događaja i uopšte faktori za nastanak neželjenih kardijalnih događaja (*eng. major adverse cardiac events - MACE*).

Prema vodiču američkog koledža za kardiologiju i američkog udruženja za srce (*American College of Cardiology Foundation / American Heart Association - ACC/AHA*) za lečenje STEMI iz 2013. godine nezavisni prediktori rane smrti nakon STEMI su starosna dob, Killip klasa, vreme do reperfuzije, srčani zastoј na prijemu, tahikardija, hipotenzija, infarkt prednjeg zida, prethodni infarkt, DM, pušački staž, funkcija bubrega i nalaz biomarkera (116).

Pored već spomenutih angiografskih parametara kao što su TIMI protok pre pPCI i MBG, kao i ehokardiografskih parametara kao što su LVEF i WMSI spomenućemo i najvažnije demografske faktore, faktore rizika i biohemijske markere koji imaju ulogu u predikciji ishoda pacijenata sa STEMI.

Najznačajniji demografski faktor predstavlja *životna dob*. Uporedo sa poboljšanjem preživljavanja od STEMI primenom savremenih mera lečenja, pre svega putem pPCI, ali i sa starenjem populacije povećava se broj pacijenata sa srčanom insuficijencijom i komorbiditetima. Ova grupa pacijenata, starije životne dobi sa komorbiditetima, predstavlja i najrizičniju grupu i ima najviši mortalitet. Međutim, pokazano je da pacijenti sa najvećim rizikom imaju i najveću korist od lečenja agresivnijom terapijom (117). Mnoge retrospektivne studije poredile su efekat pPCI i medikamentne terapije kod osoba starijih od 75 godina sa STEMI i došle do zaključka da pPCI u odnosu na medikamentnu terapiju, dovodi do značajne redukcije kako ranog, tako i

kasnog mortaliteta (118). Da veću korist od pPCI imaju pacijenti starije životne dobi pokazuje podatak da broj osoba sa STEMI koje je potrebno lečiti putem pPCI, da bi se sprečila smrt jednog pacijenta srednje i mlađe životne dobi iznosi preko 500 (NNT>500), dok za osobe starije životne dobi iznosi 17 (119). Međutim, bez obzira na korist koju pacijenti starije životne dobi imaju od pPCI, sa godinama raste i rizik od neželjenih događaja. U studiji APEX-AMI tromesečni mortalitet je iznosio 13,1% kod osoba starosti > 75 godina i 2,3% kod osoba starosti <65 godina. U ovoj studiji starosno doba je bio najjači prediktor mortaliteta (HR 2,07; 95% CI 1,84-2,33) (113).

Od faktora rizika, *diabetes mellitus (DM)* se izdvaja kao najznačajniji faktor za predikciju mortaliteta kod pacijenata sa STEMI (120). Sam nalaz hiperglikemije na prijemu, nezavisno od dijagnoze DM, pokazao se kao nezavisni prediktor ranog mortaliteta (121,122). Za razliku od hiperglikemije u DM koja nastaje kao posledica insulinske rezistencije i smanjene sekrecije insulina od strane pankreasa, hiperglikemija koja se viđa u akutnom infarktu miokarda i drugim težim oboljenjima, poznata i kao stres hiperglikemija (SH) nastaje kao posledica sadejstva i lučenja adrenalina, glukagona, hormona rasta i citokina. Dodatno, SH doprinosi oštećenju miokarda, preko povećanja oksidativnog stresa, aktivacije trombocita i inflamatornog odgovora, kao i endotelne disfunkcije što sve dovodi do povećanja veličine infarkta (123).

Pacijenti sa DM češće imaju oštećenju mikrocirkulaciju i endotelnu disfunkciju, što dodatno doprinosi smanjenju koronarne perfuzije kod pacijenata sa STEMI. David i sar. (124) su u istraživanju na 740 pacijenata i prevalencijom DM od 18% zapazili da su pacijenti sa DM ređe imali MBG 3 nakon pPCI u odnosu na nedijabetičare. U drugoj studiji, pacijenti sa DM, čak i sa TIMI 3 protokom na kraju intervencije ređe su imali potpunu rezoluciju ST segmenta u odnosu na nedijabetičare. Kada posmatramo DM i SH, nedavna istraživanja su sugerisala da je DM primarno povezan sa dugoročnim ishodom i preživljavanjem pacijenata sa STEMI, a da je SH odgovorna za rani mortalitet. David i sar. (124), kao i Hoebbers i sar. (125) pokazali su da je upravo hiperglikemija, ali ne i DM, u vezi sa kratkoročno lošijim ishodom pacijenata sa STEMI lečenih pPCI.

Da značajnu ulogu u predikciji ranog ishoda ima dominantno nalaz hiperglikemije na prijemu, pokazali su i rezultati CARDINAL studije (126). Na uzorku od 1469 pacijenata, poređene su vrednosti glikemije na prijemu i nakon 24h, pri čemu kod pacijenata sa DM ni vrednost glikemije na prijemu niti vrednost glikemije nakon 24h nije povezana sa mortalitetom.

Međutim, kod nedijabetičara (n=1219), više vrednosti glikemije na prijemu bile su povezane sa većim mortalitetom (HR 1,12; 95% CI 1,04–1,20; za svako povećanje glikemije od 0,6 mmol/l), a veća promena glikemije nakon 24h bila je povezana sa redukcijom 30-dnevnog mortaliteta (HR 0,91; 95% CI 0,86–0,96; za svako smanjenje glikemije od 0,6 mmol/l u prva 24h). Upravo je ovo jedan od razloga za agresivnu terapiju hiperglikemije kod pacijenata sa STEMI, naročito u prvih 24h.

Do sada je definisano nekoliko klasičnih *biomarkera* koji su u uskoj korelaciji sa veličinom infarkta, remodelovanjem leve komore, razvojem srčane insuficijencije i mortalitetom. Najznačajnije mesto pripada srčanom Troponinu, moždanom natriuretskom peptidu (*eng. brain natriuretic peptide*-BNP) i C-reaktivnom proteinu (CRP).

Troponin predstavlja deo troponinskog kompleksa, koji se sastoji od tri podjedinice, koje regulišu Ca^{2+} zavisni proces kontrakcije poprečno-prugastog mišića. Troponin C (TnC) vezuje Ca^{2+} , Troponin I (TnI) se vezuje za aktin i inhibira interakciju između aktina i miozina, a Troponin T (TnT) se vezuje za tropomiozin i na taj način povezuje troponinski kompleks za tanki filament. Nakon miokardnog oštećenja, TnI i TnT se inicijalno oslobađaju iz citosola, a potom i iz miofilamenata. Za infarkt miokarda od značaja su TnI i TnT, kao najsenzitivniji i najspecifičniji biomarkeri, koji se u krvotoku mogu održati i više od 10 dana zbog čega imaju ulogu i u detekciji subakutne faze infarkta miokarda (127-129).

Pacijenti sa povišenim TnI na prijemu imaju značajno veću incidencu mortaliteta i neželjenih kardijalnih događaja, kao što su nefatalni infarkt, revaskularizacija infarktne arterije i smrt (130).

Osim Troponina, u cilju dijagnostike infarkta miokarda široko je rasprostranjena upotreba enzima kreatinin kinaze, MB izoenzima. U INFUSE-AMI studiji, maksimalna ili "peak" vrednost CK-MB (medijana od 240 IU/L) bila je signifikantno povezana sa veličinom infarkta i istisnom frakcijom leve komore. CK-MB se izdvojio kao nezavisni prediktor jednogodišnjeg MACE-a (131).

BNP i *NT-proBNP* (*N-terminal-proBNP*) se sintetišu u miokardu komore i oslobađaju kao odgovor na povećani zidni stres, a prema nekim eksperimentalnim i kliničkim studijama, miokardna ishemija i infarkt miokarda takođe mogu trigerovati njihovu sekreciju (132, 133). Mayr i sar. (134) su u studiji od 49 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i uspešnom pPCI merili vrednost NT-proBNP u periodu 66 ± 8 h od početka tegoba, a veličinu infarkta procenjivali

su putem NMR. Zaključili su da vrednost NT-proBNP merena trećeg dana od prijema korelira sa veličinom infarkta miokarda, pri čemu se globalna i regionalna kinetika nije popravila kod pacijenata sa višim vrednostima NT-proBNP (>1115 pg/ml).

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne inflamatorne faze koji aktivira makrofage i oksidativni stres. Smatra se da podstiče fibrozu i inflamaciju u angiotenzinom II posredovanom remodelovanju leve komore (135). Studija Orna i sar. (136) je pokazala da dva dana nakon pPCI, nivo CRP značajno korelira sa vrednostima NT-proBNP, veličinom infarkta, LVEF i stepenom mikrovaskularne opstrukcije koji su procenjivani putem NMR. Ova saznanja sugerišu da CRP može imati ulogu ne samo markera već i potencijalnog medijatora miokardnog oštećenja u akutnom infarktu miokarda.

Iako se danas dosta zna o mnogobrojnim faktorima koji utiču na tok i prognozu bolesnika sa STEMI, sigurno je da postoje i neki drugi, nedovoljno istraživani uticaji. Takav zaključak proizilazi iz činjenice da i pored na vreme i tehnički dobro izvedene rekanalizacije infarktne arterije i adekvatnog medikamentnog lečenja, kod nekih pacijenata se javljaju, a kod drugih ne, različite forme ranih i kasnih komplikacija što je praćeno i različitom dužinom preživljavanja.

Acidobazni (AB) status na hospitalnom prijemu kod pacijenta sa STEMI, mogao bi biti jedan od razmatranih značajnih determinanti kliničkog toka, ishoda i pojave različitih kliničkih komplikacija i preživljavanja kod ove grupe pacijenata. Ranija saznanja o značaju AB statusa na klinički tok bolesti, odnosila su se na različite grupe težih oboljenja (sepsa, različita šokna stanja i sl.) (137). Poslednjih nekoliko godina AB status se ponovo intenzivnije razmatra, ali u svetlu kliničkog toka, komplikacija i preživljavanja kod pacijenata sa STEMI. Međutim, u savremenoj literaturi malo je podataka o AB statusu kao prediktoru preživljavanja, kliničkih komplikacija i prognoze kod pacijenata sa STEMI.

6. ACIDOBAZNI STATUS

Osnovni postulat lečenja STEMI pacijenata predstavlja pravovremena dijagnostika i pravovremena reperfuziona terapija fibrinolitikom ili pPCI, sa ciljem da se ograniči veličina infarkta, spreči remodelovanje, preveniraju intrahospitalne komplikacije u vidu akutne srčane slabosti i ventrikularnih aritmija, ali i da se smanji kratkoročni, ali i dugoročni mortalitet.

U cilju stratifikacije rizika pacijenata sa STEMI, tragalo se za raznim načinima da se identifikuju pacijenti pod većim rizikom od neželjenih događaja. Danas su dostupni brojni scoring sistemi koji dobro koreliraju sa ishodima pacijenata sa STEMI. Tragalo se i za najjednostavnijim laboratorijskim pokazateljima koji su u korelaciji sa neželjenim događajima, a najproučavaniji su već pomenuti Troponin, NT-proBNP i CRP.

Jedan od parametara, jednostavan za izvođenje i lako dostupan, ali nedovoljno ispitan je acidobazni status.

Od svih parametara acidobaznog statusa, najviše je istraživan laktat. Prvo spominjanje laktatne acidoze datira davne 1800 godine kada je Johann Joseph Scherer prvi put izmerio nivo laktatne kiseline post mortem kod žene koja je umrla od puerperalne sepse (138). Folwarczny je 1858. godine prvi put opisao povišene vrednosti laktata kod živog pacijenta sa leukemijom, nakon čega je Salomon 1878. godine zabeležio povišene vrednosti laktata kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, pneumonijom, tumorima i srčanom slabošću. Sledi objašnjenje Fletchera o produkciji laktata od strane mišića u uslovima anaerobnog metabolizma (139), a 1950. godine Huckabee je serijom eksperimenata pokušao da objasni povišene vrednosti laktata u raznim oblicima šoka (140). Na seriji od devet pacijenata sa različitim bolestima (pneumonija, poliomijelitis, bakterijski endokarditis i dr.) utvrdio je široke raspone laktata od 3 do 26 mmol/l u različitim danima bolesti i zaključio da su povišene vrednosti laktata posledica teške tkivne hipoksije, ali ne i uzrok hipoksije. Do kraja 1970. Weil i Afifi (141), kao i Cady sa sar. (142) prošli su eksperimente Huckabee-ja pokazujući da je laktat snažan prediktor smrtnog ishoda kod kritično obolelih pacijenata, pri čemu se smrt javila u 2/3 pacijenata sa laktatom preko 3,8 mmol/l i skoro 90% sa laktatom preko 8 mmol/l.

Ne tako davne 2007. godine Trzeciak i sar. (143) su praćenjem laktata na 1100 kritično obolelih pacijenata u jedinicama intenzivne nege zaključili da je vrednost laktata > 4 mmol/l visokospecifična (89-99%) za predikciju ranog mortaliteta.

Hiperlaktatemija je česta među pacijentima koji zahtevaju intenzivnu negu, pri čemu nivo laktata i trend laktata mogu biti pouzdan marker težine bolesti i mortaliteta. Nedavno je laktat uključen u multifaktorijelni model rizika za pacijente sa septičnim šokom (144).

Iako je nedavno objašnjeno da povišene vrednosti laktata ne moraju nastati samo kao posledica anaerobne glikolize, već i kao posledica aerobne glikolize u uslovima stresa, kao i da laktat može predstavljati dodatni izvor energije za kritično obolele pacijente, tumačenje

povišenih vrednosti laktata se pojednostavljuje i objašnjava kao rezultat globalne tkivne hipoksije i hipoperfuzije.

Dnevna produkcija laktata u mirovanju iznosi oko 20 mmol/kg, dominantno iz skeletnih mišića, ali i kože, mozga, intestinalnog trakta, eritrocita. Nastaje iz piruvata pod dejstvom enzima laktat dehidrogenaze (LDH) u sledećoj reakciji:



Ovim procesom nastaju dva molekula ATP, čineći laktat izvorom ćelijske energije u uslovima anaerobnog metabolizma, odnosno anaerobne glikolize. U bazalnim fiziološkim uslovima ova reakcija favorizuje stvaranje laktata, tako da je odnos laktata i piruvata oko 10:1. Nivo laktata u krvi predstavlja posledicu između produkcije i klirensa laktata koji je u fokusu poslednjih nekoliko decenija. U klirensu laktata dominantno učestvuje jetra (60%) i bubrezi (30%), a u maloj meri i drugi organi (srce i skeletni mišići).

Laktatna acidoza je dominantno prisutna u stanjima šoka kada je dopremanje kiseonika (DO_2) nedovoljno da zadovolji celularne potrebe. U uslovima hipoksije nastupa proces anaerobne glikolize što dovodi do povećane akumulacije piruvata koji ne ulazi u mitohondrije radi oksidativne fosforilacije. Hipoksija takođe inhibiše piruvat dehidrogenazu (PDH) što onemogućava stvaranje Acetil CoA iz piruvata i ulazak u Krebsov ciklus. Sve ovo za posledicu ima da se celokupan piruvat transformiše u laktat. Levy i sar. (145) su zapazili da u uslovima kardiogenog šoka odnos laktat:piruvat raste i do 40:1, dominantno na račun produkcije, ali ne i klirensa laktata.

Kada je reč o akutnom infarktu miokarda, acidobazni status je ispitivan najvećim delom u uslovima kardiogenog šoka. Godine 1964. Mac Kenzie i sar. (146) su primetili da pacijenti sa akutnim infarktom miokarda, koji je komplikovan kardiogenim šokom imaju tešku metaboličku acidozu i lošu prognozu. Novije istraživanje Valente i sar. (147) je isto tako pokazalo da je povišena vrednost laktata nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenata sa akutnim infarktom i kardiogenim šokom. Međutim, malo je podataka o acidobaznom statusu u ranoj fazi akutnog infarkta miokarda, kao i u odsustvu kardiogenog šoka. Pilcher i Nagle (148) su 1971. godine pokazali odsustvo povezanosti između acidobaznog statusa (procenjivan putem pH i baznog ekscesa-BE) i ventrikularnih aritmija u akutnom infarktu miokarda bez kardiogenog šoka. Međutim, sva ova istraživanja su uglavnom sprovedena u eri medikamentne terapije akutnog infarkta miokarda.

Evaluacija acidobaznog statusa se sastoji od tri široko korišćena pristupa: *deskriptivnog*, tradicionalnog Henderson-Hasselbach pristupa (149,150), *semikvantitativnog*, koji se dominantno sastoji od BE i najnovijeg, *kvantitativnog* fizičko-hemijskog pristupa, koji je opisan od strane Stewart-Fencel-a (151). Iako je i dalje predmet debate koji model treba koristiti, zapaženo je da kombinacija nekoliko parametara kao što su HCO_3^- , anjonski zjap (*eng. anion gap-AG*), korigovan za albumin i bazni eksces (BE) imaju sličnu dijagnostičku i prediktivnu vrednost kao i Stewart-ov pristup (152).

Istraživanje Sahu i sar. (153), 2006. godine, na 773 pacijenta sa akutnim infarktom miokarda, pokazalo je da se kod pacijenata koji su imali metaboličku acidozu definisanu kao $\text{AG} > 12$ smrtni ishod javio u 33% slučajeva u odnosu na 8% u grupi pacijenata sa normalnim AG (OR 4,2; 95% CI 2,3-7,5; $p < 0,001$).

Lazzeri i sar. (154) su na grupi od 257 pacijenata sa nekomplikovanim STEMI pokazali da i male promene acidobaznog statusa detektovane odnosom Cl^- i Na^+ mogu imati značaj u stratifikaciji rizika za razvoj intrahospitalnih komplikacija (edem pluća i aritmije). Pokazali su da je odnos $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ > 0,79$ nezavisni prediktor intrahospitalnih komplikacija. Isti autori su na grupi od 445 pacijenata sa STEMI (uključujući i kardiogeni šok) pokazali da je BE nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta, a laktat nezavisni prediktor intrahospitalnih komplikacija (155).

Kako su dosadašnja istraživanja uglavnom usmerena na predikciju intrahospitalnih komplikacija i mortaliteta, nameće se pitanje da li nam parametri acidobaznog statusa mogu poslužiti u predikciji veličine infarkta miokarda, remodelovanja leve komore i dugoročnih ishoda.

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Utvrditi prediktivnu vrednost parametara acidobaznog statusa na učestalost i vrstu komplikacija i dužinu preživljavanja kod pacijenata sa STEMI
2. Utvrditi povezanost između parametara acidobaznog statusa i veličine infarkta miokarda.
3. Utvrditi povezanost između parametara acidobaznog statusa i sistolne funkcije i remodelovanja leve komore nakon AIM.

III HIPOTEZE:

1. Parametri acidobaznog statusa su dobri prediktori pojave komplikacija i dužine preživljavanja nakon AIM.
2. Postoji povezanost između parametara acidobaznog statusa i veličine infarkta miokarda. Pacijenti sa većim poremećajima parametara acidobaznog statusa u odnosu na referentne vrednosti imaju statistički veći infarkt miokarda mereno indirektno preko biomarkera nekroze miokarda.
3. Postoji povezanost između parametara acidobaznog statusa i sistolne funkcije i remodelovanja leve komore nakon AIM. Pacijenti sa većim poremećajima parametara acidobaznog statusa u odnosu na referentne vrednosti imaju statistički lošiju sistolnu funkciju i ehokardiografske parametre remodelovanja leve komore.

IV MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

1. KONCEPCIJA STUDIJE

Istraživanje je koncipirano kao unicentrična studija praćenja u trajanju od najmanje godinu dana za svakog uključenog pacijenta.

U studiju su uključeni pacijenti hospitalizovani na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom kao prvom manifestacijom koronarne bolesti. Svim pacijentima je uzeta anamneza, urađen klinički pregled, elektrokardiografski zapis, urgentna koronarografija i primarna perkutana koronarna intervencija. Svim pacijentima su urađene gasne analize arterijske krvi (GAAK) pre i posle intervencije, kao i ostale rutinske laboratorijske analize. Urađen je i transtorakalni ehokardiografski pregled unutar 24h od PCI i nakon šest meseci od infarkta miokarda.

Pacijenti su praćeni tokom hospitalizacije sa ciljem registrovanja intrahospitalnih neželjenih događaja (srčana slabost, poremećaji ritma i mortalitet), a potom su praćeni i u periodu od najmanje godinu dana nakon hospitalizacije u cilju registrovanja velikih neželjenih kardijalnih događaja (*eng. major adverse cardiac events-MACE*) kao što su mortalitet, rehospitalizacija zbog srčane slabosti, rehospitalizacija zbog reinfarkta i rehospitalizacija radi ponovne revaskularizacije infarktne arterije.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine i od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za učešće u istraživanju.

2. KRITERIJUMI ZA UKLJUČENJE U STUDIJU:

1. Starost > 18 godina
2. Pacijenti sa prvim STEMI bilo koje lokalizacije, koji zadovoljavaju sledeće kriterijume:
 - anginozan bol trajanja više od 30 minuta, a manje od 12h
 - povišene vrednosti kardiospecifičnih enzima (TnI; CK, CK-MB)
 - elevacija ST segmenta najmanje 1 mm u ekstremitetnim odvodima i najmanje 2 mm u prekordijalnim odvodima, u najmanje dva susedna odvoda
 - novonastali blok leve grane Hisovog snopa sa povišenim kardiospecifičnim enzimima
3. Potpisani pristanak pacijenta na intervenciju i studijsko praćenje

3. KRITERIJUMI ZA NEUKLJUČENJE U STUDIJU:

1. Pacijenti sa STEMI i visokostepenom srčanom slabošću (Killip 3 i 4) po prijemu
2. Pacijenti sa poremećajima ritma po tipu postojane VT ili VF koji zahtevaju terminaciju putem primene DC shock-a pre PCI
3. Pacijenti sa prethodnim infarktom miokarda
4. Pacijenti sa prethodnom hirurškom revaskularizacijom
5. Višesudovna koronarna bolest sa neinfarktним arterijama koje su tehnički nepodesne za potrebnu naknadnu revaskularizaciju putem PCI
6. Infarktne arterije koje se ne mogu rešiti putem PCI
7. Indikacija za hiruršku revaskularizaciju miokarda infarktne i/ili neinfarktne arterije
8. Značajna, od ranije prisutna i/ili pridružena valvularna bolest koja zahteva hirurško lečenje
9. Pacijenti sa HBI i klirensom kreatinina < 30 ml/min.
10. Hronično respiratorno oboljenje sa poremećajima GAAK u sklopu istog
11. Neregulisani dijabetes melitus
12. Trudnoća
13. Maligne i autoimune bolesti

4. TRAJANJE STUDIJE, IZBOR I VELIČINA UZORKA I GRUPE ISPITANIKA

Istraživanje je sprovedeno u trajanju od 3 godine u periodu od 2016. do 2018. godine. U navedenom periodu u istraživanje je uključeno 307 konsekutivnih ispitanika kod kojih je prema važećim preporukama Evropskog udruženja kardiologa postavljena dijagnoza STEMI, poštujući kriterijume za uključenje i neuključenje u istraživanje. Uključeni su samo pacijenti sa STEMI kao prvom manifestacijom koronarne bolesti i bez komplikacija u smislu visokostepene srčane slabosti po prijemu (Killip 3 i 4) ili poremećaja ritma po prijemu (prehospitalno detektovana postojana VT ili VF koja je zahtevala terminaciju putem DC shock-a).

Ukupno je uključeno 307 ispitanika od kojih je šest ispitanika izgubljeno u periodu praćenja te nisu obuhvaćeni statističkom analizom. Svim pacijentima su se pored uobičajene laboratorijske dijagnostike, elektrokardiograma i pPCI radile gasne analize arterijske krvi (GAAK) iz radijalne ili femoralne arterije pre i nakon završene pPCI.

Kako je cilj istraživanja bio da se iz gasnih analiza arterijske krvi odrede prediktori koji bi ukazali na veličinu infarkta miokarda, neželjene događaje tokom hospitalizacije i u periodu praćenja, kao i prediktori eventualnog remodelovanja leve komore, pacijenti su prema metaboličkom statusu podeljeni u grupu sa i bez metaboličke acidoze uzimajući u obzir svaki pojedinačni parametar. Pod metaboličkom acidozom definisane su sledeće vrednosti: $\text{pH} < 7,35$, $\text{BE} < -3$, $\text{HCO}_3^- < -22$, $\text{AZ} > 12$ i $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$ (150,156-158). U odnosu na prisustvo ili odsustvo metaboličke acidoze za svaki pojedinačni parametar, kako pre, tako i nakon pPCI, praćeno je da li koreliraju sa intrahospitalnim komplikacijama (srčana slabost i ventrikularne aritmije), sa veličinom infarkta mereno preko biomarkera nekroze miokarda kao i sa remodelovanjem leve komore.

5. ANALIZIRANI PODACI

Prilikom prijema na bolničko lečenje, svakom pacijentu je uzeta detaljna anamneza i obavljen detaljan fizikalni pregled, a svi potrebni podaci su uneti u jedinstvenu bazu podataka (bolnički informacijski sistem – BIS).

5.1. Anamneza:

1. pol i godine života;
2. standardni faktori rizika za ishemijsku bolest srca:
 - a. arterijska hipertenzija-definisana kao vrednost pritiska iznad 140/90 mmHg i/ili uzimanje antihipertenzivne terapije (159);
 - b. diabetes mellitus (DM)- definisan kao vrednost glikemije >126 mg/dl (7 mmol/l) prema ADA (American Diabetes Association) kriterijumima i/ili podatak o uzimanju terapije (160);
 - c. pušenje;
 - d. hiperlipoproteinemija (HLP) i
 - e. pozitivna porodična anamneza za koronarnu arterijsku bolest ili iznenadna srčana smrt u rođaka prvog stepena pre 65 godine za muškarce i pre 55 godine za žene;
3. prisustvo komorbiditeta
4. ishemijska vremena koja imaju značajnu ulogu u odabiru adekvatne terapijske strategije:
 - 1) vreme od početka tegoba do dolaska u bolnicu; 2) vreme od prijema u bolnicu do otvaranja infarktne arterije ("door to balloon time"-DTB) i 3) totalno ishemijsko vreme (TIV) koje predstavlja ukupno vreme od početka tegobe do otvaranja infarktne arterije).

5.2. Fizikalni pregled

U okviru uobičajenog fizikalnog pregleda određivani su:

- telesna masa (TM) izražena u kilogramima (kg) i telesna visina (TV) pacijenata izražena u centrimetrima (cm);
- indeks telesne mase (*eng. body mass index-BMI*)-predstavlja odnos TM i kvadrata TV izraženo u kg/m^2 ;

- indeks telesne površine (*eng. body surface area-BSA*) izračunat po Mosteller-ovoj formuli: $BSA = \sqrt{(TT \times TV)/3600}$ izraženo u cm^2 ;
- sistemski krvni pritisak: sistolni (*eng. systolic blood pressure-SBP*), dijastolni (*eng. diastolic blood pressure-DBP*) i srednji (*eng. mean arterial pressure-MAP*) koji se izračunava prema formuli $MAP = (2 \times DBP + SBP)/3$;
- srčana frekvenca (SF)-broj otkucaja srca/min
- respiratorna frekvenca (RF)-broj respiracija/min
- šok indeks (*eng. shock index-SI*) izračunat prema formuli SF/SBP (161);
- "Jung varijabla" (JV)-izračunata prema formuli $JV = (SBP / (SF \times \text{godine života})) \times 100$ (162);
- stepen srčane slabosti na prijemu prema "Killip" klasifikaciji: Killip 1- bez znakova srčane slabosti; Killip 2- blaga do umerena srčana slabost; Killip 3- plućni edem; Killip 4- kardiogeni šok (163).

5.3. Laboratorijske analize:

Svakom pacijentu su na prijemu urađene osnovne laboratorijske analize kao što su kompletna krvna slika (KKS), C-reaktivni protein (CRP), bubrežne probe (urea, kreatinin, mokraćna kiselina), transaminaze (AST, ALT), kardiospecifični enzimi Troponin I (TnI), kreatin kinaza (CK), kreatinin kinaza MB izoenzim (CK-MB) i NT-proBNP.

Kardiospecifični enzimi, a posebno Troponin I i CK-MB određivani su na prijemu, nakon 6, 12, 24 i 72h. Praćen je enzimski porast, maksimalna vrednost (*eng. peak*) i površina ispod krive (*eng. area under curve-AUC*) za CK-MB kao jednostavan, lako dostupan, visokosenzitiv i specifičan pokazatelj veličine infarkta i disfunkcije leve komore (164).

Određivana je i vrednost NT-proBNP koji se oslobađa u uslovima volumnog opterećenja komora i povišenog zidnog stresa, a njegova vrednost određena pri prijemu, predstavlja značajan nezavisni prediktor mortaliteta, superiorniji u odnosu na TnI i CRP (165). NT-proBNP je određivan na prijemu i u periodu između 48 i 72h od infarkta miokarda, s obzirom da u tom periodu vrednost NT-proBNP korelira sa veličinom infarkta (166,167).

Svakom pacijentu je iz radijalne ili femoralne arterije (u zavisnosti od arterijskog pristupa koji je korišćen za pPCI) pre intervencije i neposredno nakon pPCI uzet uzorak krvi od 1 ml za gasne analize arterijske krvi (GAAK) radi određivanja parametara acidobaznog statusa.

Određivani su:

- pH vrednost koja se izračunava prema sledećoj formuli: $\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+]$;
- laktat (mmol/l);
- parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) i parcijalni pritisak ugljen dioksida (pCO_2);
- bazni eksces (BE) i bikarbonat (HCO_3^-);

Bikarbonat je deo najvažnijeg puferskog sistema u organizmu i direktno utiče na vrednost pH, dok bazni eksces (BE) kao pokazatelj viška baze u organizmu predstavlja količinu kiseline u jedinici volumena koja se mora dodati da bi se postigao normalan pH. BE ima značaj i u terapijskom smislu u određivanju vrednosti nedostajućeg bikarbonata (nedostajući $\text{HCO}_3^- = \text{tel. masa} \times \text{BE} \times 0,3$).

- odnos Cl^- i Na^+ (Cl^-/Na^+) koji ukoliko je $< 0,79$ ukazuje na tkivnu acidozu (157);
- anjonski zjap (AZ) koji se izračunava putem formule $([\text{Na}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$.

Pod *metaboličkom acidozom* definisane su sledeće vrednosti: $\text{pH} < 7,35$; $\text{BE} < -3$; $\text{HCO}_3^- < -22$; $\text{AZ} > 12$ i $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$ (150,156-158). Merenja su vršena na aparatima *GEM Premier 3000* i *RAPID Point 500*.

5.4. 12-kanalni elektrokardiogram (EKG):

Svakom pacijentu je rađen 12-kanalni elektrokardiogram (EKG) po prijemu, 60 minuta i 24 sata nakon pPCI, sa akcentom na praćenje rezolucije ST segmenta. Pod EKG uspešnom reperfuzijom podrazumeva se rezolucija ST segmenta veća od 50% u odvodu gde je zabeležena najveća elevacija ST segmenta, unutar prvih 60 minuta od završene pPCI.

5.5. Primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI):

Kod svih pacijenata sa STEMI i tegobama koje traju < 12 časova urađena je urgentna koronarna angiografija i pPCI transradijalnim ili transfemoralnim pristupom sa implantacijom jednog ili više stentova u infarktenu arteriju. Tokom procedure svaki pacijent je pre implantacije

stenta dobio 70-100 IU/kg nefrakcionisanog heparina intraarterijski. Takođe, svaki pacijent je u sklopu pripreme za pPCI dobio udarnu dozu antitrombocitne terapije. Po završetku intervencije učinjena je manuelna hemostaza punkcionog mesta.

Praćeni su sledeći angiografski parametri:

1. Infarktna arterija (*eng. infarct related artery-IRA*): LAD (*eng. left anterior descending-LAD*), RCA (*eng. right coronary artery-RCA*), LCx (*eng. left circumflex-LCx*).
2. TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) protok pre i nakon intervencije (*TIMI 0, 1, 2 i 3*): TIMI 0 (Nema perfuzije): nema antegradnog protoka ispod mesta okluzije. *TIMI 1* (Penetracija bez perfuzije): nemogućnost da kontrast opacifikuje celu koronarnu arteriju ispod mesta opstrukcije. *TIMI 2* (Parcijalna perfuzija): brzina protoka kontrastnog sredstva distalno od mesta opstrukcije ili brzina klirensa kontrasta iz distalnog vaskularnog korita (ili oba) je sporija od komparabilne zone koja se ishranjuje iz druge koronarne arterije koja nije zahvaćena opstrukcijom. *TIMI 3* (Kompletna perfuzija): normalno punjenje arterije ispod mesta opstrukcije komparabilno sa punjenjem iznad mesta opstrukcije (168).
3. *Myocardial Blush Grade* (MBG) pre i nakon procedure. MBG predstavlja vizuelnu procenu relativne opacifikacije kontrastom teritorije miokarda koji se snabdeva iz IRA, a poređeno sa gustinom opacifikacije epikarda. *MBG 0*: Odsustvo opacifikacije miokarda kontrastom. *MBG 1*: Minimalna opacifikacija kontrastom ili perzistentno bojenje bez ispiranja. *MBG 2*: Smanjeno ali jasno uočljivo bojenje u infarktnoj zoni u poređenju sa kontralateralnom neinvoviranom teritorijom. *MBG 3*: Opacifikacija miokarda jasna, nestaje na kraju faze ispiranja u istoj meri kao u nezahvaćenoj teritoriji (169).
4. Karakteristike stenta (vrsta stenta, maksimalni dijametar stenta i ukupna dužina stenta);
5. Da li je rađena aspiracija tromba i da li je dat inhibitor glikoproteinskih receptora (GPIIb/IIIa inhibitor);
6. Signifikantnost lezije na neinfarktним arterijama (svaka stenoza > 70% opisuje se kao signifikantna), kao i da li je neinfarktna arterija tretirana putem PCI u istoj hospitalizaciji, u odloženoj ili nije tretirana;

7. Uspešnost pPCI: Pod uspešnom pPCI procedurom podrazumevana je rezidualna stenoza na infarktnoj arteriji <20% povezana sa *TIMI* 3 protokom. Neuspešna pPCI je definisana finalnim *TIMI* protokom od 0 do 2, bez obzira na rezidualnu stenoza.

5.6. Ehokardiografija

Standardni dvodimenzionalni (2D) transtorakalni ehokardiografski pregled urađen je svim ispitanicima unutar 24h od prijema odnosno od urađene pPCI, kao i u periodu praćenja nakon šest meseci od infarkta.

Pregledi su urađeni na aparatima *Vivid 7*, *Vivid E9* ili *Esaote mylab75*, a snimanja su izvršena u standardnim presecima: parasternalni uzdužni presek (*eng. parasternal long axis*), parasternalni poprečni presek (*eng. short axis*), apikalni presek na dve (2 *CH*), tri (3 *CH*) i četiri šupljine (4 *CH*).

Analizirani su sledeći ehokardiografski parametri:

1. Enddijastolni dijametar leve komore (*eng. left ventricular internal dimension in diastole - LVIDd*) i endsistolni dijametar leve komore (*eng. left ventricular internal dimension in systole - LVIDs*);
2. Debljina interventrikularnog septuma u dijasoli (*eng. interventricular septum in diastole - IVSd*), debljina posteriornog zida leve komore u dijasoli (*eng. posterolateral wall in diastole - PLWd*);
3. Enddijastolni (*eng. left ventricular end-diastolic volume - LVEDV*) i endsistolni (*eng. left ventricular end-systolic volume - LVESV*) volumeni leve komore mereni u apikalnim 2 *CH* i 4 *CH* presecima pri čemu se za krajnju vrednost uzimala srednja vrednost;
4. Enddijastolni volumni indeks leve komore (*LVEDVI*) i endsistolni volumni indeks leve komore (*LVESVI*) izračunati u odnosu na indeks telesne površine (*BSA*) prema formuli: $EDVVI = EDVLV / BSA$ i $ESVVI = ESVLV / BSA$.
5. Istisna frakcija leve komore (*eng. ejection fraction - EF*) je merena i računata po Simpsonovoj metodi: $EF = ((EDVLV - ESVLV) / EDVLV) \times 100\%$;
6. Udarni volumen (*eng. stroke volume - SV*) je meren kao produkt brzine aortnog integrala dobijenog pulsni Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnom preseku 5 šupljina

(5CH) i površine poprečnog preseka izlaznog trakta leve komore, a zatim je indeksiran prema površini tela i dobijen indeks udarnog volumena leve komore ($SVI=SV/BSA$);

7. Minutni volumen (*eng. cardiac output-CO*) je računat prema formuli: $CO=SV \times SF/1000$;

8. Minutni volumen indeksiran u odnosu na površinu tela ili srčani indeks (*eng. cardiac index-CI*) računat prema formuli: $CI=CO/BSA$;

9. Zbirni indeks segmentne kinetike (*eng. Wall Motion Score Index-WMSI*): Leva komora je prema šesnaestosegmentnom modelu podeljena u 16 segmenata, a zatim je semikvantitativnim scoring sistemom svaki od tih segmenata bodovan od 1 do 4 prema sledećem algoritmu: 1-normalna kinetika; 2-hipokinezija; 3-akinezija i 4-diskinezija. WMSI je izračunat kao zbir svih pojedinačnih segmenata podeljen sa brojem segmenata odnosno sa 16 (170).

10. *Remodelovanje leve komore*-definisano kao porast enddiastolnog volumena leve komore $\geq 20\%$, šest meseci nakon akutnog infarkta u poređenju sa bazalnim vrednostima koje su zabeležene unutar 24h od infarkta (94,171).

5.7. Intrahospitalno praćenje i praćenje nakon otpusta

Intrahospitalno praćenje podrazumevalo je dužinu boravka u Jedinici intenzivne kardiološke nege, ukupnu dužinu hospitalizacije i intrahospitalne komplikacije: a) akutna srčana slabost (Killip 3 i 4); b) aritmije (novonastala atrijalna fibrilacija, nepostojana i postojana ventrikularna tahikardija, kao i ventrikularna fibrilacija); c) akutna i subakutna tromboza stenta; d) hemoragijske komplikacije definisane BARC (*Bleeding Academic Research Consortium-BARC*) kriterijumima (172); e) kontrastom indukovana nefropatija (*eng. contrast induced nephropathy-CIN*) definisana kao relativni porast kreatinina u trećem danu za 25% u odnosu na prijemnu vrednost ili porast apsolutne vrednosti za 44 $\mu\text{mol/l}$ (173); f) neodložna potreba za ponovnom perkutanom i/ili urgentnom kardiohirurškom koronarnom intervencijom i g) intrahospitalni mortalitet.

Praćenje nakon otpusta iz bolnice podrazumevalo je tri kontrolna pregleda, dve vizite na Klinici za kardiologiju IKVBV i jednu telefonsku vizitu.

I kontrola (nakon mesec dana): obavljena na IKVBV; uzeti su podaci o subjektivnim tegobama, određen je funkcionalni status ispitanika odnosno pripadnost određenoj CCS

(*Canadian Cardiovascular Society*) i NYHA (*New York Heart Association*) klasi i procenjena komplijansa, odnosno redovnost uzimanja propisane terapije;

II kontrola (šest meseci nakon pPCI): obavljena na IKV BV, uzeti su svi podaci kao i na prvoj kontroli, a svima je urađen i ehokardiografski pregled i izmereni EF, endsistolni i enddiastolni volumeni i volumni indeksi, kao i WMSI sa ciljem verifikovanja razvoja remodelovanja leve komore prema prethodno navedenom kriterijumu.

III kontrola (nakon godinu dana): telefonskim putem dobijeni su podaci o subjektivnim tegobama, određen funkcionalni status (*CCS i NYHA klasa*), procenjena komplijansa i verifikovan status (eventualni mortalitet) pacijenta godinu dana nakon pPCI.

Tokom perioda praćenja prikupljeni se podaci o rehospitalizacijama zbog reinfarkta, srčane insuficijencije, ponovne revaskularizacije infarktne arterije i jednogodišnji mortalitet.

Za statističku analizu korišćeni su pojedinačni i tzv. kompozitni (udruženi) ishodi u odnosu na značajnost (mortalitet kao najznačajniji ishod, zatim reinfarkt, srčana insuficijencija i na kraju potreba za ponovnom revaskularizacijom).

6. USTANOVA U KOJOJ JE URAĐENO ISTRAŽIVANJE

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

7. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADÉ PODATAKA

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket "*Statistical Package for Social Sciences*" - SPSS 21.

Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata.

Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t-testa, odnosno neparametrijskog Mann-Whitney testa, dok je za poređenje

vrednosti između tri ili više grupa podataka primenjena jednosmerna analiza varijanse (ANOVA), odnosno neparametrijski Kruskal Wallis test.

Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom χ^2 testa.

Ispitivanje povezanosti dva obeležja vršeno je primenom Pearsonovog koeficijenta korelacije.

Pomoću ROC krive (*eng. Receiver Operating Characteristic curve-ROC*) utvrđivane su klasifikatorske mogućnosti određenog testa i utvrđivane su granične vrednosti nekog testa koji daje najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti.

U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

Statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa značajnosti $p < 0,05$. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

V REZULTATI

Opšte karakteristike posmatranog uzorka

U studiju je uključen 301 pacijent sa prvim ST eleviranim infarktom miokarda koji se nije komplikovao srčanom slabošću Killip 3 ili 4 na prijemu. Svi pacijenti su lečeni na Klinici za kardiologiju IKVBV u periodu od 2016-2018. godine.

Deskriptivni parametri svih pacijenata koji su uključeni u istraživanje prikazani su u tabeli broj 1.

Od ukupnog broja pacijenata, muškaraca je bilo 207 (68,8%), prosečna starost pacijenata bila je $59 \pm 10,9$ godina. U posmatranom uzorku, bilo je 60 (19,9%) pacijenata sa DM, 206 (68,4%) pacijenata sa hipertenzijom, 170 (56,5%) pacijenata sa HLP, 168 (55,8%) pušača i 79 (26,2%) pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom.

Prosečno vreme trajanja tegoba pacijenata do dolaska u IKVBV iznosilo je 201,98 minuta (30-70 min), prosečno vreme od dolaska u IKVBV do otvaranja IRA iznosilo je $54,5 \pm 22$ minuta, a totalno ishemijsko vreme (TIV) iznosilo je $256,6 \pm 141$ minuta.

Po prijemu, 289 (96%) pacijenata je bilo u sinusnom ritmu, 6 (2%) pacijenata u atrijalnoj fibrilaciji i isto toliko 6 (2%) u potpunom AV bloku. Takođe, 251 (83,4%) pacijent je na prijemu bio bez znakova srčane slabosti, a 50 (16,6%) pacijenata je imalo srčanu slabost Killip 2.

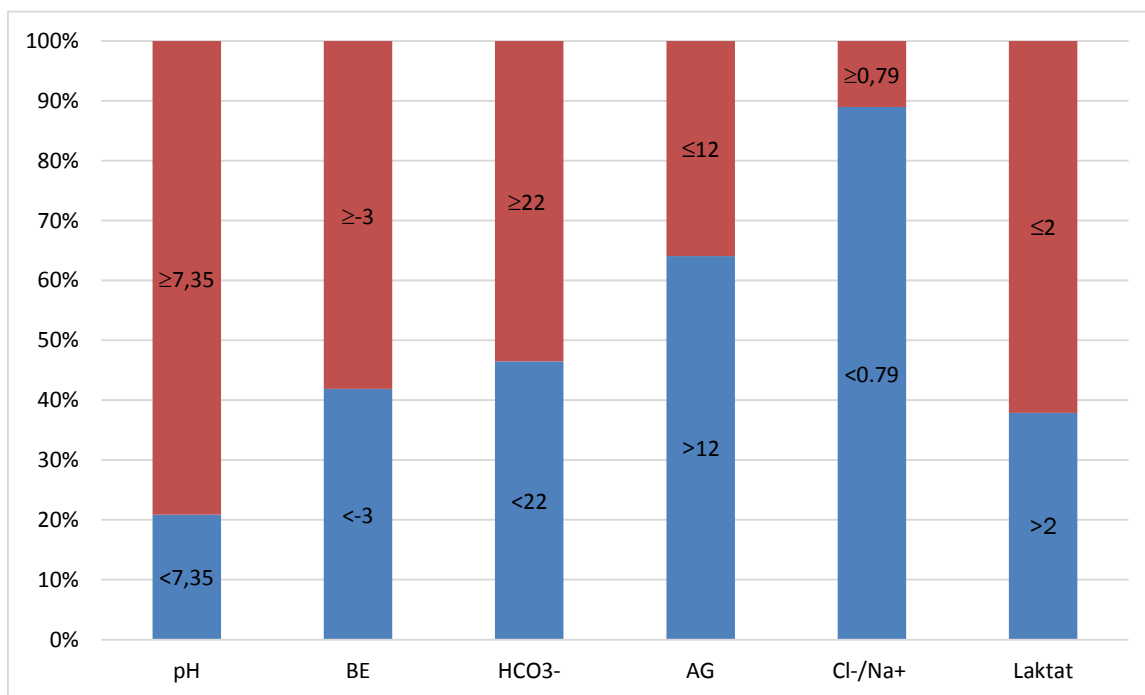
IRA je kod 131 (43,5%) pacijenta bila LAD, kod 129 (42,9%) pacijenata RCA, kod 37 (12,3%) pacijenata LCx, a kod 4 (1,3%) pacijenta bila je zahvaćena neka druga arterija. Jednosudovnu koronarnu bolest imalo je 178 (59,1%) pacijenata, dvosudovnu 88 (29,2%) pacijenata, a trosudovnu 35 (11,6%) pacijenata. U odnosu na inicijalni TIMI protok, 217 (72,1%) pacijenata je imalo TIMI 0 protok, 40 (13,3%) pacijenata TIMI 1 protok, 35 (11,6%) pacijenata TIMI 2 protok i svega 9 (3%) pacijenata je imalo inicijalni TIMI 3 protok. Postproceduralni TIMI 1 protok imalo je 4 (1,3%) pacijenta, TIMI 2 protok 36 (12%) pacijenata, a TIMI 3 protok 261 (86,7%) pacijent. Postproceduralni MBG 1 imalo je 5 (1,7%) pacijenata, MBG 2 imalo je 53 (17,6%) pacijenta, a MBG 3 imalo je 243 (80,7%) pacijenta. Uspešna reperfuzija postignuta je kod 261 pacijenta (86,7%). Prosečni dijametar stenta iznosio je $3,1 \pm 0,4$ mm, a prosečna ukupna dužina stenta iznosila je $26,6 \pm 13,6$ mm. Inhibitor GPIIb/IIIa receptora ordiniran je kod 130 (43,2%) pacijenata.

Tabela 1. Opšte karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje

		n (%) / Prosek ± SD
Muški pol		207 (68,8%)
Starost (godine)		59,1±10,9
Diabetes mellitus		60 (19,9%)
Hipertenzija		206 (68,4%)
Hiperlipoproteinemija		170 (56,5%)
Pušenje		168 (55,8%)
Porodična anamneza		79 (26,2%)
eGFR na prijemu (ml/min)		75,13±18,54
Totalno ishemijsko vreme (min)		256,64±141,26
Killip klasa po prijemu	1	251 (83,4%)
	2	50 (16,6%)
IRA	LAD	131 (43,5%)
	RCA	129 (42,9%)
	LCx	37 (12,3%)
	Drugo	4 (1,3%)
TIMI IRA pre PCI	0	217 (72,1%)
	1	40 (13,3%)
	2	35 (11,6%)
	3	9 (3,0%)
TIMI IRA posle PCI	1	4 (1,3)
	2	36 (12,0%)
	3	261 (86,7%)
MVD	Jednosudovna	178 (59,1%)
	Dvosudovna	88 (29,2%)
	Trosudovna	35 (11,6%)
EF na prijemu		50,55±8,39
Dužina boravka u ICCU (sati)		13,57±9,02
Dužina hospitalizacije (dani)		8,56±3,95
Intrahospitalni mortalitet		7 (2,3%)

Prosečna dužina boravka u Jedinici intenzivne kardiološke nege iznosila je $13,57 \pm 9$ sati, a prosečno trajanje hospitalizacije iznosilo je $8,56 \pm 3,9$ dana. Tokom hospitalizacije, 17 pacijenata (5,7%) je razvilo edem pluća, a 10 (3,3%) pacijenata je razvilo kardiogeni šok. Ventrikularne aritmije je imalo 50 (16,6%) pacijenata, a ventrikularna fibrilacija je registrovana kod 4 (1,3%) pacijenta. Akutnu trombozu stenta imalo je 2 (0,7%) pacijenta, subakutnu 5 (1,7%) pacijenata, a kasnu trombozu 4 (1,4%) pacijenta. Hemoragijsku komplikaciju klasifikovanu kao BARC 1 imalo je 7 (2,3%) pacijenata, BARC 2 imalo je 11 (3,7%) pacijenata, a BARC 3a imao je 1 (0,3%) pacijent. Druge hemoragijske komplikacije nisu zabeležene. Kontrastom indukovanu nefropatiju imalo je 34 (11,3%) pacijenta, a prosečna potrošnja kontrastnog sredstva iznosila je 151 ± 53 ml. Intrahospitalni mortalitet je iznosio 2,3%.

Na grafikonu 1 prikazan je acidobazni status pacijenta na prijemu, pre rađene pPCI. Acidoza, gledano kao $\text{pH} < 7,35$ bila je prisutna kod 20,9% pacijenata, $\text{BE} < -3$ imalo je 41,9% pacijenata, $\text{HCO}_3^- < 22$ imalo je 46,5% pacijenata, $\text{AZ} > 12$ imalo je 64,1% pacijenata, $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$ imalo je 89% pacijenata, a laktat > 2 imalo je 37,9% pacijenata.



Grafikon 1. Acidobazni status pacijenata pre pPCI

1. AB STATUS, NEŽELJENI INTRAHOSPITALNI DOGAĐAJI I JEDNOGODIŠNJI MACE

1.1. EDEM PLUĆA/KARDIOGENI ŠOK

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je uticaj acidobaznog statusa na pojavu neželjenih događaja tokom hospitalizacije kao što su razvoj teških formi srčane slabosti odnosno edema pluća (EP) i kardiogenog šoka (KŠ).

Od posmatranog uzorka, 27 (9%) pacijenata je razvilo neki oblik teške forme srčane slabosti, 17 pacijenata (5,7%) je razvilo edem pluća, a 10 (3,3%) je razvilo kardiogeni šok.

Kada posmatramo grupu pacijenata koja je razvila tešku formu srčane slabosti i onu koja nije, postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju polna i starosna struktura. U grupi pacijenata koji su razvili tešku formu srčane slabosti, odnosno EP/KŠ pacijenti su bili statistički značajno stariji (64% vs. 58,56; $p=0,013$) i dominantno ženskog pola ($p=0,014$).

Tabela 2. Polna struktura

		Bez EP/KŠ		Sa EP/KŠ		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Pol	Muški	194	71,1%	13	48,1%	6,031	0,014
	Ženski	79	28,9%	14	51,9%		
	Ukupno	273	100,0%	27	100,0%		

EP-edem pluća; KŠ-kardiogeni šok

Tabela 3. Starosna struktura

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
Starost	Bez EP/KŠ	273	58,56	10,919	32	87	2,486	0,013
	Sa EP/KŠ	27	64,00	9,973	46	79		
	Ukupno	300	59,05	10,933	32	87		

U pogledu faktora rizika (Tabela 4), statistički značajna razlika u grupama postoji jedino kada je u pitanju pušenje. Znatno više pušača bilo je u grupi pacijenata koja je razvila edem pluća/kardiogeni šok ($p=0,004$).

Tabela 4. Distribucija pacijenata prema faktorima rizika

		Bez edema pluća/ kardiogenog šoka		Sa edemom pluća/ kardiogenim šokom		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Diabetes mellitus	Da	53	19,4%	7	25,9%	0,651	0,420
Hiperlipoproteinemija	Da	157	57,5%	12	44,4%	1,705	0,192
Hipertenzija	Da	187	68,5%	18	66,7%	0,038	0,845
Pušenje	Da	159	58,2%	8	29,6%	8,150	0,004
Porodična anamneza	Da	71	26,0%	7	25,9%	0,000	0,993

Kada posmatramo hemodinamske parametre na prijemu (Tabela 5), postoji statistički značajna razlika među posmatranim grupama. Prosečan sistolni arterijski pritisak bio je niži u grupi sa EP/KŠ (129,07 vs. 142,3; $p=0,002$), prosečna respiratorna frekvencija (RF) bila je viša u grupi sa EP/KŠ (17,8 vs. 14; $p<0,01$), dok nije bilo razlike u visini dijastolnog arterijskog pritiska ($p=0,075$) i vrednosti srčane frekvence ($p=0,176$) u odnosu na grupu pacijenata bez EP/KŠ. Vrednosti šok indeksa (ŠI) bile su više u grupi pacijenata sa EP/KŠ (0,64 vs. 0,55; $p=0,001$), a vrednosti Jung varijable (JV) bile su niže u grupi pacijenata sa EP/KŠ (2,67 vs. 3,34; $p<0,01$) u odnosu na pacijente bez EP/KŠ.

Tabela 5. Hemodinamski parametri na prijemu

		N	Mean	SD	Minimum	Maximum	T	P
TA sistolni (mmHg)	Bez	273	142,29	20,032	85	200		
	Sa EP/KŠ	27	129,07	24,536	90	180	3,201	0,002
TA dijastolni (mmHg)	Bez	273	86,57	14,231	50	150		
	Sa EP/KŠ	27	81,30	18,376	50	120	1,786	0,075
SF/min	Bez	273	77,37	15,113	35	125		
	Sa EP/KŠ	27	81,67	21,031	35	110	1,355	0,176
RF/min	Bez	273	14,02	2,091	10	22		
	Sa EP/KŠ	27	17,81	2,732	13	25	8,735	0,000
Shock index (sistTA/HR)	Bez	273	0,551	0,120	0,175	1,00		
	Sa EP/KŠ	27	0,636	0,155	0,375	1,00	3,373	0,001
Jung varijabla	Bez	273	3,341	0,929	1,656	7,917		
	Sa EP/KŠ	27	2,674	0,810	1,613	4,444	3,597	0,000

U odnosu na kliničku sliku po prijemu, u grupi pacijenata koja je kasnije razvila edem pluća ili kardiogeni šok bilo je više pacijenata koji su po prijemu imali znake blage srčane slabosti Killip 2 (74,1% vs. 11%, $p<0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6. Prisustvo srčane slabosti Killip 2 na prijemu

		Bez EP/KŠ		EP/KŠ		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Killip klasa na prijemu	1	243	89,0%	7	25,9%	70,403	0,000
	2	30	11,0%	20	74,1%		

Iako je TIV bilo duže u grupi pacijenata koja je kasnije razvila EP/KŠ (282 min vs. 253 min), nije bilo statistički značajne razlike među grupama (Mann-Whitney test $U=3071$; $p=0,153$) (Tabela 7).

Tabela 7. Ishemijska vremena prema grupama

		N	Mean	Std. Deviation	Min.	Max.	U	P
"Door to baloon time" (min)	Bez	273	53,67	15,687	20	105	3349,500*	0,433
	Sa EP/KŠ	27	68,78	52,773	30	240		
	Ukupno	300	55,03	22,018	20	240		
Totalno ishemijsko vreme (min)	Bez	273	253,74	141,771	72	805	3071,000*	0,153
	Sa EP/KŠ	27	282,85	137,437	130	710		
	Ukupno	300	256,36	141,408	72	805		

EP-edem pluća; KŠ-kardiogeni šok; Mann-Whitney test $U=3071$; $p=0,153$

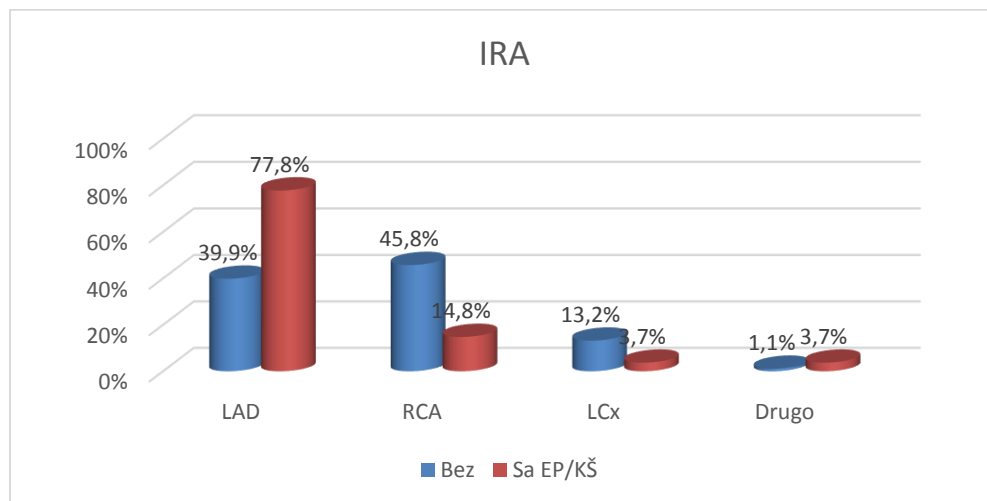
Angiografski parametri

U odnosu na zastupljenost LAD (Tabela 8), u grupi koja je razvila EP/KŠ znatno češće je bila zastupljena LAD kao IRA ($\chi^2=14,335$; $p<0,0001$) u odnosu na grupu bez EP/KŠ.

Tabela 8. Zastupljenost LAD po grupama

		Bez EP/KŠ		EP/KŠ		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	IRA LAD	109	39,9%	21	77,8%	130	43,3%
IRA	IRA drugo	164	60,1%	6	22,2%	170	56,7%
	Ukupno	273	100,0%	27	100,0%	300	100,0%

IRA-infarct related artery; LAD-left anterior descending; EP-edem pluća; KŠ-kardiogeni šok



Grafikon 2. Zastupljenost IRA po grupama

U posmatranoj grupi pacijenata nema razlike u učestalosti EP/KŠ u grupi pacijenata sa TIMI 0 protokom u odnosu na grupu sa TIMI 1-3 protokom pre intervencije ($p=0,11$), kao i u grupi pacijenata kod kojih je rađena aspiracija tromba ($p=0,205$). U grupi koja je kasnije razvila EP/KŠ bilo je više pacijenata sa neuspešnom PCI procedurom (51,9% vs. 9,2%), odnosno finalnim TIMI protokom koji je bio manji od 3 ($p<0,01$). Ovo je u korelaciji i sa češćom upotrebom GPIIb/IIIa inhibitora u ovoj grupi pacijenata (66,7% vs. 40,7%, $p=0,009$). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti EP/KŠ u odnosu na prisustvo jednosudovne, dvosudovne ili trosudovne koronarne bolesti (Tabela 9).

Tabela 9. Angiografski pokazatelji

		Bez EP/KŠ		EP/KŠ		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
TIMI IRA pre pPCI	0	193	70,7%	23	85,2%	2,599	0,110
	1-3	80	29,3%	4	14,8%		
Aspiracija	0	136	49,8%	10	37,0%	1,606	0,205
	1	137	50,2%	17	63,0%		
TIMI IRA posle pPCI	3	248	90,8%	13	48,1%	39,599	0,000
	1-2	25	9,2%	14	51,9%		
PCI failure	0	248	90,8%	13	48,1%	39,599	0,000
	1	25	9,2%	14	51,9%		
GPIIb/IIIa	0	162	59,3%	9	33,3%	6,780	0,009
	1	111	40,7%	18	66,7%		
MVD	1	165	60,4%	12	44,4%	2,599	0,107
	2-3	108	39,6%	15	55,6%		

Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza angiografskih parametara

Univarijantnom logističkom regresionom analizom angiografskih parametara (Tabela 10), kao statistički značajni prediktori razvoja EP/KŠ izdvojili su se TIMI IRA 1-2 posle PCI, MBG 0-2, primena GPIIb/IIIa inhibitora i neuspešna pPCI.

Tabela 10. Univarijantna logistička regresiona analiza angiografskih parametara za razvoj EP/KŠ

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
TIMI IRA pre pPCI	0			
	1-3	1,119	0,420	1,252
TIMI IRA posle pPCI	3			
	1-2	0,000	10,683	25,238
MBG	3			
	0-2	0,000	23,042	60,945
GPIIb/IIIa	Ne			
	Da	0,012	2,919	6,733
PCI failure	Ne			
	Da	0,000	10,683	25,238

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Zbog snažne korelacije između TIMI IRA posle pPCI i neuspešne pPCI ($r=1,0$), iz multivarijantne analize izostavljena je neuspešna pPCI (Hosmer-Lemeshow test nam je pokazao da je model dobar; $p=0,224$). Kao jedini nezavisni prediktor razvoja EP/KŠ u multivarijantnoj regresionoj analizi, izdvojio se MBG (OR 20,978; 95% CI (5,949-73,971); $p<0,0001$) (Tabela 11).

Tabela 11. Multivarijantna regresiona analiza angiografskih parametara za razvoj EP/KŠ

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
TIMI IRA posle pPCI	3			
	1-2	0,697	1,248	3,808
MBG	3			
	0-2	0,000	20,978	73,971
GPIIb/IIIa	Ne			
	Da	0,844	0,902	2,529

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Laboratorijske analize

U tabeli 12 prikazane su laboratorijske analize kod pacijenata sa i bez razvoja teške forme srčane slabosti, edema pluća i kardiogenog šoka. Pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili EP/KŠ imali su statistički značajno veće vrednosti glikemije na prijemu (10,7 vs. 9,4; Mann Whitney U=2540, p=0,008), veće vrednosti uree na prijemu (p=0,006), kao i statistički niže vrednosti eGFR na prijemu (p=0,014). Ova grupa pacijenata je imala statistički značajno više vrednosti CRP na prijemu (p<0,0001), maksimalne vrednosti CRP (p<0,0001), NT-proBNP na prijemu (p<0,0001) i NT-proBNP 48-72h od pPCI (p<0,0001) u odnosu na pacijente bez EP/KŠ.

Tabela 12. Laboratorijske analize u grupi pacijenata sa i bez EP/KŠ

		N	Prosek	SD	Min	Max	T	P
ŠUK 0	Bez EP/KŠ	273	9,402	3,7709	4,6	28,0		
	Sa EP/KŠ	27	10,707	3,6960	5,9	22,7	2540,000*	0,008*
Urea 0	Bez EP/KŠ	273	6,104	1,7123	2,7	14,3		
	Sa EP/KŠ	27	7,085	2,0132	4,8	12,4	2,795	0,006
kreatinin 0	Bez EP/KŠ	273	91,447	20,0721	50,0	165,0		
	Sa EP/KŠ	27	97,370	28,7672	70,0	188,0	1,400	0,163
Ac. uricum 0	Bez EP/KŠ	273	303,132	89,4081	69,0	621,0		
	Sa EP/KŠ	27	309,852	72,0612	171,0	494,0	0,378	0,705
eGFR	Bez EP/KŠ	273	75,989	18,3057	31,0	127,0		
	Sa EP/KŠ	27	66,778	19,4883	33,0	112,0	2,480	0,014
CRP 0	Bez EP/KŠ	273	5,154	9,1041	0,0	77,2		
	Sa EP/KŠ	27	22,830	39,1636	0,6	145,0	6,054	0,000
CRP max	Bez EP/KŠ	266	44,993	48,9722	1,9	334,0		
	Sa EP/KŠ	26	110,081	57,7443	8,4	219,0	6,362	0,000
NT-proBNP 0	Bez EP/KŠ	273	342,612	729,6592	11,0	5.968,0		
	Sa EP/KŠ	27	2.115,815	4.228,971	20,0	17.133,0	1859,000*	0,000*
NT-proBNP 48-72h	Bez EP/KŠ	267	1.764,202	1.977,668	20,0	13.567,0		
	Sa EP/KŠ	27	8.746,556	8.256,329	488,0	25.000,0	936,000*	0,000*

* Mann-Whitney U test

U tabeli 13 prikazane su vrednosti biomarkera nekroze miokarda na prijemu, kao i maksimalne ("peak") vrednosti, kod obe grupe pacijenata, sa i bez EP/KŠ. Ne postoji statistički značajna razlika kada su u pitanju vrednosti CK-MB (p=0,824) i Troponina I na prijemu

($p=0,112$) u posmatranim grupama pacijenata. U pogledu maksimalnih vrednosti ovih biomarkera, statistički značajno više vrednosti "peak" CK-MB ($p=0,02$) i "peak" TnI ($p=0,02$), imaju pacijenti čiji se hospitalni tok komplikovao razvojem edema pluća ili kardiogenog šoka.

Tabela 13. Biomarkeri miokardne nekroze u grupi pacijenata sa i bez EP/KŠ

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
CK-MB 0	Bez EP/KŠ	273	56,637	83,9025	12,0	500,0		
	Sa EP/KŠ	27	62,519	91,1319	17,0	407,0	3590,000*	0,824*
peak CK-MB	Bez EP/KŠ	273	321,8571	179,35160	17,00	900,00		
	Sa EP/KŠ	27	405,8148	156,74355	72,00	500,00	2,345	0,020
TnI 0	Bez EP/KŠ	272	1,2685	4,27842	0,01	30,00		
	Sa EP/KŠ	27	1,5407	4,13996	0,01	20,90	2996,500*	0,112*
peak TnI	Kilip 1-2	273	19,0771	10,85230	0,30	30,00		
	Kilip 3-4	27	26,0344	6,64229	07,90	30,00	3,268	0,001

* Mann-Whitney U test

Acidobazni status pacijenata

U tabeli 14 predstavljeni su parametri acidobaznog statusa i njihova razlika među grupama sa i bez EP/KŠ. Postoje statistički značajno niže vrednosti pH kod pacijenata koji su razvili EP/KŠ ($p=0,027$), niže vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika pO_2 ($p<0,0001$), niže vrednosti bikarbonata ($p<0,0001$), BE ($p<0,0001$) i više vrednosti laktata ($p=0,003$) u odnosu na grupu koja nije razvila EP/KŠ.

Tabela 14. Acidobazni status kod pacijenata sa i bez razvoja EP/KŠ

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
pH 0	Bez EP/KŠ	273	7,3936	0,06176	7,13	7,58		
	Sa EP/KŠ	27	7,3637	0,10496	7,11	7,50	2,223	0,027
pO_2 0	Bez EP/KŠ	273	81,019	17,4929	43,0	175,0		
	Sa EP/KŠ	27	67,730	16,9970	46,0	106,0	3,775	0,000
pCO_2 0	Bez EP/KŠ	273	36,772	6,1745	18,3	51,0		
	Sa EP/KŠ	27	35,678	7,2182	25,0	51,0	0,865	0,388
HCO_3^- 0	Bez EP/KŠ	273	22,322	2,7097	14,3	30,0		
	Sa EP/KŠ	27	20,096	3,5080	13,8	26,0	3,957	0,000
BE 0	Bez EP/KŠ	273	-2,467	3,0011	-13,9	6,6		
	Sa EP/KŠ	27	-5,037	4,5533	-14,6	1,1	4,022	0,000
Lac 0	Bez EP/KŠ	273	1,9421	0,95727	0,70	6,10		
	Sa EP/KŠ	27	2,5407	1,19687	0,40	5,20	3,026	0,003

U tabeli 15 prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza parametara metaboličke acidoze pre pPCI za razvoj EP/KŠ. Univarijantnom logističkom regresionom analizom izdvojili su se $\text{HCO}_3^- < 22$ i laktat > 2 kao značajni univarijantni prediktori EP/KŠ.

Tabela 15. Univarijantna logistička regresiona analiza parametara AB statusa pre pPCI

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 0	$\geq 7,35$	0,253	1,00 ^a		
	$< 7,35$		1,669	0,694	4,013
BE 0	≥ -3	0,061	1,00 ^a		
	< -3		2,155	0,964	4,820
$\text{HCO}_3^- 0$	≥ 22	0,005	1,00 ^a		
	< 22		3,643	1,491	8,900
AG 0	≤ 12	0,055	1,00 ^a		
	> 12		2,666	0,979	7,257
$\text{Cl}^-/\text{Na}^+ 0$	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a		
	$< 0,79$		-	-	-
Lac 0	≤ 2	0,000	1,00 ^a		
	> 2		5,530	2,256	13,552

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom regresionom analizom izdvojili su se $\text{HCO}_3^- < 22$ (OR 2,661; 95% CI (1,058-6,691); $p=0,038$) i laktat > 2 (OR 4,514; 95% CI (1,807-11,276); $p=0,001$) kao nezavisni prediktori pojave edema pluća i kardiogenog šoka. Pacijenti koji imaju laktat > 2 mmol/l imaju 4,5 puta veću šansu za razvoj EP/KŠ (Tabela 16).

Tabela 16. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara AB pre pPCI

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
$\text{HCO}_3^- 0$	≥ 22	0,038	1,00 ^a		
	< 22		2,661	1,058	6,691
Lac 0	≤ 2	0,001	1,00 ^a		
	> 2		4,514	1,807	11,276

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

U tabeli 17 prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza parametara acidobaznog statusa nakon urađene pPCI za pojavu EP/KŠ.

Tabela 17. Univarijantna logistička regresiona analiza parametara AB statusa nakon pPCI

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH nakon pPCI	$\geq 7,35$	0,107	1,00 ^a	0,869	4,256
	$< 7,35$		1,923		
BE nakon pPCI	≥ -3	0,000	1,00 ^a	2,589	29,912
	< -3		8,800		
HCO ₃ ⁻ nakon pPCI	≥ 22	0,000	1,00 ^a	2,397	21,131
	< 22		7,117		
AG nakon pPCI	≤ 12	0,007	1,00 ^a	1,572	18,202
	> 12		5,350		
Cl ⁻ /Na ⁺ nakon pPCI	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a	-	-
	$< 0,79$		-		
Lac nakon pPCI	≤ 2	0,000	1,00 ^a	2,229	11,464
	> 2		5,055		

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom regresionom analizom dva prediktora, BE <-3 (OR 4,96; 95% CI (1,094-22,488); p=0,038) i laktat >2 (OR 3,003; 95% CI (1,274-7,081); p=0,012) su se izdvojili kao nezavisni prediktori pojave EP/KŠ.

Tabela 18. Multivarijantna regresiona analiza parametara AB statusa nakon pPCI

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
BE nakon pPCI	≥ -3	0,038	1,00 ^a	1,094	22,488
	< -3		4,960		
AG nakon pPCI	≤ 12	0,643	1,00 ^a	0,317	6,425
	> 12		1,428		
Lac nakon pPCI	≤ 2	0,012	1,00 ^a	1,274	7,081
	> 2		3,003		

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Univarijantnom regresionom analizom parametara AB statusa 24h nakon pPCI (Tabela 19), kao statistički značajni prediktori razvoja EP/KŠ izdvajaju se pH $<7,35$ (p=0,004), BE <-3 (p=0,001), HCO₃⁻ <22 (p=0,001), AG >12 (p=0,003) i laktat >2 (p $<0,0001$).

Multivarijantnom regresionom analizom parametara AB statusa 24h nakon pPCI (Tabela 20), kao jedini nezavisni prediktor pojave EP/KŠ izdvaja se laktat >2 (OR 8,929; 95%CI (2,752-28,971); p $<0,0001$).

Tabela 19. Univarijantna regresiona analiza AB statusa nakon 24h od pPCI

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 24h	$\geq 7,35$	0,004	1,00 ^a		
	$< 7,35$		11,167	2,136	58,371
BE 24h	≥ -3	0,001	1,00 ^a		
	< -3		5,291	2,058	13,605
HCO ₃ ⁻ 24h	≥ 22	0,001	1,00 ^a		
	< 22		4,554	1,915	10,827
AG 24h	≤ 12	0,003	1,00 ^a		
	> 12		3,581	1,560	8,220
Cl ⁻ /Na ⁺ 24h	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a		
	$< 0,79$		-	-	-
Lac 24h	≤ 2	0,000	1,00 ^a	5,546	37,602
	> 2		14,659	5,424	39,615

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Tabela 20. Multivarijantna regresiona analiza parametara AB nakon 24h od pPCI

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 24h	$\geq 7,35$	0,230	1,00 ^a		
	$< 7,35$		3,546	0,449	28,009
BE 24h	≥ -3	0,731	1,00 ^a		
	< -3		1,262	0,335	4,751
AG 24h	≤ 12	0,137	1,00 ^a		
	> 12		2,080	0,793	5,458
Lac 24h	≤ 2	0,000	1,00 ^a		
	> 2		8,929	2,752	28,971

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Ehokardiografski parametri

U tabeli 21 prikazani su ehokardiografski parametri kod pacijenata sa i bez EP/KŠ. U grupi pacijenata koji su tokom hospitalizacije razvili EP/KŠ istisna frakcija leve komore (EF) bila je statistički značajno niža ($p < 0,0001$), statistički su značajno veći endsistolni dijametar leve komore ($p = 0,021$), endsistolni volumen leve komore ($p < 0,0001$) i volumni indeks ($p < 0,0001$), statistički značajno veći enddijastolni volumni indeks leve komore ($p = 0,008$) u odnosu na pacijente bez EP/KŠ. Pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili EP/KŠ imali su statistički značajno višu vrednost WMSI ($p < 0,0001$), kao i nižu vrednost udarnog volumena leve komore ($p = 0,002$). U pogledu ostalih parametara, nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

Tabela 21. Ehokardiografski parametri kod pacijenata sa i bez EP/KŠ

		N	Porosjek	SD	Minimum	Maximum	T	P
EF	Bez EP/KŠ	273	51,593	7,4528	25,0	66,0		
	Sa EP/KŠ	27	40,000	10,0537	15,0	58,0	7,449	0,000
LVIDs	Bez EP/KŠ	273	3,301	0,5050	2,0	4,8		
	Sa EP/KŠ	26	3,546	0,6218	2,6	4,8	2,315	0,021
LVIDd	Bez EP/KŠ	273	5,025	0,4804	3,7	6,3		
	Sa EP/KŠ	26	5,177	0,5450	4,2	6,1	1,527	0,128
IVSd	Bez EP/KŠ	273	1,160	0,1212	0,9	1,7		
	Sa EP/KŠ	26	1,192	0,1383	1,0	1,4	1,265	0,207
PLWd	Bez EP/KŠ	273	1,155	0,1156	0,9	1,6		
	Sa EP/KŠ	26	1,177	0,1032	1,0	1,3	0,919	0,359
ESVLV	Bez EP/KŠ	273	50,293	15,1564	18,0	130,0		
	Sa EP/KŠ	26	68,077	27,1837	31,0	131,0	5,248	0,000
EDVLV	Bez EP/KŠ	273	104,264	24,1127	40,0	174,0		
	Sa EP/KŠ	26	113,385	32,0887	56,0	188,0	1,786	0,075
ESVI	Bez EP/KŠ	273	25,2389	7,40162	11,24	64,51		
	Sa EP/KŠ	27	34,9741	14,30029	0,00	59,78	5,858	0,000
EDVI	Bez EP/KŠ	273	52,2273	11,07026	25,07	90,45		
	Sa EP/KŠ	27	58,7177	19,75098	0,00	95,98	2,664	0,008
WMSI	Bez EP/KŠ	273	1,565	0,3130	1,0	2,6		
	Sa EP/KŠ	27	2,041	0,3964	1,3	3,0	7,346	0,000
SV	Bez EP/KŠ	273	53,971	13,9447	16,0	100,0		
	Sa EP/KŠ	26	45,308	10,7061	21,0	60,0	3,081	0,002
CO	Bez EP/KŠ	273	4,1787	1,36900	0,72	8,90		
	Sa EP/KŠ	26	3,6752	1,28967	1,51	6,38	1,800	0,073
CI	Bez EP/KŠ	273	2,0873	0,62941	0,45	4,14		
	Sa EP/KŠ	26	1,9945	0,71547	0,81	3,45	0,710	0,478

Statistički značajni univarijantni ehokardiografski prediktori razvoja EP/KŠ prikazani su u tabeli 22. Zbog jake korelacije između EF i WMSI ($r=-0,994$), između ESVI i ESVLV ($r=0,932$), kao i ESVI i EDVI ($r=0,858$), iz multivarijantne analize su izostavljeni WMSI, ESVLV i EDVI (Hosmer-Lemeshow test nam je pokazao da je odabrani model dobar; $p=0,922$).

Tabela 22. Univarijantna analiza ehokardiografskih parametara

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,000	0,857	0,811	0,905
LVIDs	0,023	2,459	1,133	5,335
LVIDd	0,129	1,926	0,826	4,489
IVSd	0,207	7,636	0,324	179,907
PLWd	0,358	5,041	0,160	159,118
ESVLV	0,000	1,046	1,025	1,067
EDVLV	0,077	1,014	0,998	1,030
ESVI	0,000	1,104	1,060	1,049
EDVI	0,009	1,041	1,010	1,074
WMSI	0,000	38,162	10,689	136,242
SV	0,003	0,950	0,918	0,982
CO	0,073	0,736	0,526	1,029
CI	0,477	0,788	0,409	1,518

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom regresionom analizom (Tabela 23) kao nezavisni prediktori razvoja EP/KŠ izdvojili su se ESVI (OR 1,193; 95% CI (1,066-1,366); p=0,002) i SV (OR 0,899; 95% CI (0,826-0,978); p=0,013).

Tabela 23. Multivarijantna regresiona analiza za ehokardiografske parametre

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,404	1,065	0,919	1,234
LVIDs	0,879	0,931	0,368	2,351
ESVI	0,002	1,193	1,066	1,366
SV	0,013	0,899	0,826	0,978

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara na prijemu, za predikciju razvoja edema pluća i kardiogenog šoka prikazana je u tabelama 24-26.

Tabela 24. Univarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara na prijemu za razvoj EP/KŠ

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH 0	0,029	0,003	0,000	0,557
pO ₂ 0	0,000	0,946	0,918	0,974
pCO ₂ 0	0,387	0,972	0,913	1,036
HCO ₃ ⁻ 0	0,000	0,762	0,660	0,879
BE 0	0,000	0,801	0,713	0,900
Lac 0	0,004	1,621	1,165	2,255
Ac. uricum 0	0,704	1,001	0,996	1,005
ŠUK 0	0,092	1,079	0,988	1,179
Hb 0	0,773	0,996	0,967	1,025
Le 0	0,682	0,974	0,857	1,106
CRP 0	0,000	1,039	1,017	1,061
Urea 0	0,007	1,308	1,075	1,591
NT-proBNP 0	0,001	1,000	1,000	1,001
Tr 0	0,133	0,995	0,988	1,002
Er 0	0,804	1,109	0,490	2,507
CK-MB 0	0,730	1,001	0,996	1,005
Tnl 0	0,752	1,013	0,933	1,101

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Tabela 25. Multivarijantna regresiona analiza laboratorijskih parametara

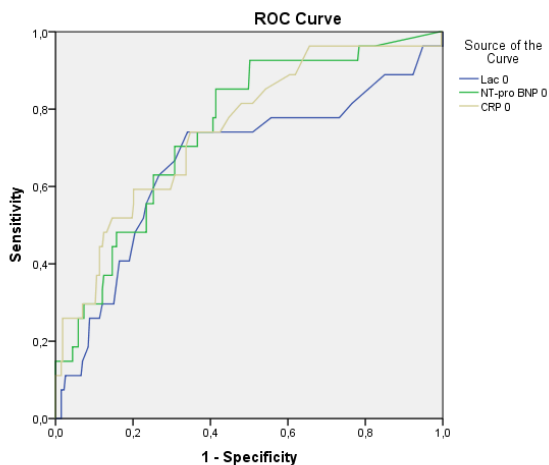
	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH 0	0,540	19,524	0,001	264.516,132
pO ₂ 0	0,000	0,935	0,902	0,969
BE 0	0,007	0,757	0,617	0,928
Lac 0	0,013	1,757	1,128	2,737
CRP 0	0,001	1,051	1,021	1,082
Urea 0	0,196	1,187	0,915	1,541
NT-proBNP 0	0,003	1,000	1,000	1,001

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Tabela 26. Multivarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara na prijemu za razvoj EP/KŠ

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pO ₂ 0	0,000	0,937	0,905	0,971
BE 0	0,001	0,792	0,688	0,912
Lac 0	0,007	1,808	1,178	2,777
CRP 0	0,001	1,052	1,022	1,082
Urea 0	0,202	1,183	0,914	1,531
NT-proBNP 0	0,003	1,000	1,000	1,001

Najjači statistički značajan prediktor nastanka EP/KŠ u multivarijantnoj analizi je laktat sa OR=1,808. Na osnovu analize ROC krive pokazano je da vrednost laktata > 2mmol/l ima dobru kombinaciju senzitivnosti (73,1%) i specifičnosti (66,4%) u predikciji razvoja EP/KŠ (Tabela 27 i Grafikon 3).

**Grafikon 3.** ROC krive za Lac, NT-proBNP i CRP u predikciji razvoja EP/KŠ**Tabela 27.** AUC za laktat, NT-proBNP i CRP

Test Result Variable(s)	AUC	P	95% CI		Cut-off	Senzitivnost %	Specifičnost %
			Lower Bound	Upper Bound			
Lac 0	0,666	0,004	0,538	0,788	2,00	73,1	66,4
NT-proBNP 0	0,748	0,001	0,656	0,839	108,5	85,2	58,6
CRP 0	0,747	0,000	0,649	0,846	3,35	74,1	65,2

1.2. VENTRIKULARNE ARITMIJE (VA)

U posmatranom uzorku, 54 (17,9%) pacijenta je tokom hospitalizacije imalo neki oblik ventrikularne aritmije, 50 (16,6%) pacijenata je imalo VT, a 4 (1,3%) pacijenta je imalo VF.

Poređenjem pacijenata koji su tokom hospitalizacije razvili VT/VF nema statistički značajne razlike kada je u pitanju polna i starosna struktura (Tabele 28 i 29).

Tabela 28. Polna struktura pacijenata sa i bez VT/VF

		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Pol	muški	170	68,8%	37	68,5%	0,002	0,965
	ženski	77	31,2%	17	31,5%		

Tabela 29. Starosna struktura pacijenata sa i bez VT/VF

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
		Starost	Bez VT/VF	247	59,03	11,029	32	87
	Sa VT/VF	54	59,37	10,598	40	83		

U pogledu faktora rizika, pacijenti koji su tokom hospitalizacije imali VT/VF statistički značajno više su imali zastupljenu HLP kao faktor rizika ($p=0,023$) u odnosu na pacijente koji nisu imali VT/VF.

Tabela 30. Zastupljenost faktora rizika u grupi sa i bez VT/VF

		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Diabetes mellitus	Da	51	20,6%	9	16,7%	0,440	0,507
Hiperlipoproteinemija	Da	132	53,4%	38	70,4%	5,167	0,023
Hipertenzija	Da	165	66,8%	41	75,9%	1,708	0,191
Pušenje	Da	140	56,7%	28	51,9%	0,419	0,517
Porodična anamneza	Da	62	25,1%	17	31,5%	0,932	0,334

U pogledu prisustva srčane slabosti Killip 2 na prijemu postoji statistički značajna razlika, pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili VT/VF češće su pripadali Killip 2 klasi na prijemu ($p=0,042$) u odnosu na pacijente koji tokom hospitalizacije nisu imali VT/VF (Tabela 31).

Tabela 31. Killip klasa na prijemu

		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Killip klasa na prijemu	1	211	85,4%	40	74,1%	4,122	0,042
	2	36	14,6%	14	25,9%		

U pogledu hemodinamskih parametara na prijemu (Tabela 32), pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili VT/VF imali su niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska na prijemu ($p<0,0001$) i niže vrednosti dijastolnog pritiska na prijemu ($p=0,041$) dok u pogledu drugih parametara nije bilo razlike u odnosu na grupu pacijenata koja nije razvila VT/VF.

Tabela 32. Hemodinamski pokazatelji na prijemu u grupi pacijenata sa i bez VT/VF

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
TA sistolni (mmHg)	Bez VT/VF	247	143,18	20,475	85	200	3,838	0,000
	Sa VT/VF	54	131,48	19,392	90	160		
TA dijastolni (mmHg)	Bez VT/VF	247	86,90	14,625	60	150	2,049	0,041
	Sa VT/VF	54	82,41	14,431	50	110		
SF/min	Bez VT/VF	247	78,55	15,174	35	125	1,905	0,058
	Sa VT/VF	54	74,07	17,673	35	122		
RF/min	Bez VT/VF	247	14,50	5,347	10	90	0,863	0,389
	Sa VT/VF	54	15,15	2,709	11	20		
Shock index (sistTA/HR)	Bez VT/VF	247	0,558	0,126	0,175	1,00	0,433	0,665
	Sa VT/VF	54	0,566	0,122	0,389	1,00		
Jung varijabla	Bez VT/VF	247	3,300	0,965	1,613	7,917	0,832	0,406
	Sa VT/VF	54	3,183	0,795	1,741	4,924		

Pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili VT/VF imali su duže totalno ishemijsko vreme ($p=0,015$) u odnosu na pacijente koji nisu razvili VT/VF (Tabela 33). Nije bilo razlike među grupama kada je u pitanju "door to balloon time" ($p=0,436$).

U pogledu zastupljenosti LAD kao infarktne arterije, nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata koji su imali VT/VF i onih koji nisu imali VT/VF ($\chi^2=1,861$; $p=0,173$) (Tabela 34).

Tabela 33. Ishemijsko vreme prema grupama

		N	Prosek	SD	Min.	Max.	U	P
"Door to baloon " (min)	Bez VT/VF	247	55,87	23,510	20	240		
	Sa VT/VF	54	50,91	12,332	20	70	6220,000*	0,436
Totalno ishemijsko vreme (min)	Bez VT/VF	247	268,34	150,806	72	805		
	Sa VT/VF	54	203,13	61,903	110	349	5258,500*	0,015

* Mann-Whitney U test

Tabela 34. Zastupljenost IRA po grupama

		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	IRA LAD	112	45,3%	19	35,2%	131	43,5%
IRA	IRA drugo	135	54,7%	35	64,8%	170	56,5%
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%

U tabeli 35 prikazani su angiografski parametri kod obe grupe pacijenata. Nema statistički značajne razlike među pacijentima koji su tokom hospitalizacije razvili VT/VF u odnosu na pacijente koji nisu imali VT/VF kada su u pitanju svi posmatrani parametri ($p > 0,05$).

Tabela 35. Angiografski parametri po grupama

		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
TIMI IRA pre pPCI	TIMI IRA pre PCI 0	176	71,3%	41	75,9%	0,481	0,488
	TIMI IRA pre PCI 1-3	71	28,7%	13	24,1%		
Aspiracija	0	122	49,4%	24	44,4%	0,434	0,510
	1	125	50,6%	30	55,6%		
TIMI IRA posle pPCI	TIMI 3	213	86,2%	48	88,9%	0,271	0,603
	TIMI 1-2	34	13,8%	6	11,1%		
PCI failure	Ne	213	86,2%	48	88,9%	0,271	0,603
	Da	34	13,8%	6	11,1%		
GPIIb/IIIa	Ne	137	55,5%	34	63,0%	1,015	0,314
	Da	110	44,5%	20	37,0%		
MBG	MBG 3	200	81,0%	43	79,6%	0,051	0,821
	MBG 0-2	47	19,0%	11	20,4%		
MVD	MVD 1	149	60,3%	29	53,7%	0,804	0,370
	MVD 2-3	98	39,7%	25	46,3%		

Pacijenti koji su imali VT/VF imali su statistički značajno veće vrednosti elevacije ST segmenta na prijemu ($p=0,038$) u odnosu na grupu pacijenata bez VT/VF (Tabela 36).

Tabela 36. ST elevacija po prijemu

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
ST elevacija	Bez VT/VF	247	4,931	3,0622	1,0	14,0		
	Sa VT/VF	54	5,907	3,3940	1,0	15,0	2,080	0,038

U pogledu veličine infarkta mereno putem biomarkera nekroze miokarda (Tabela 37), nije bilo statistički značajne razlike u AUC za CK-MB kod pacijenata sa i bez VT/VF ($p=0,226$).

Tabela 37. AUC za CK-MB u grupi sa i bez VT/VF

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
AUC za CK-MB	Bez VT/VF	247	9,069,43	5,125,836	891	25,374		
	Sa VT/VF	54	9,976,28	4,240,682	1,293	17,436	1,212	0,226
	Ukupno	301	9,232,12	4,984,313	891	25,374		

Grupa pacijenata koja je tokom hospitalizacije razvila VT/VF imala je statistički značajno niže vrednosti Tn I na prijemu ($p=0,012$) u odnosu na grupu pacijenata koja nije razvila VT/VF. Nije bilo statistički značajne razlike kada su u pitanju "peak" CK-MB i "peak" TnI između posmatranih grupa pacijenata (Tabela 38).

Tabela 38. Kardiospecifični enzimi u grupi pacijenata sa i bez VT/VF

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
CK-MB 0	Bez VT/VF	247	64,571	96,0696	12,0	500,0		
	Sa VT/VF	54	31,500	12,3773	15,0	71,0	6162,500*	0,382
peak CK-MB	Bez VT/VF	247	326,14	184,377	17	900		
	Sa VT/VF	54	347,54	150,931	31	621	0,796	0,427
TnI 0	Bez VT/VF	246	1,6585	5,00073	0,01	30,00		
	Sa VT/VF	54	0,1604	0,24680	0,01	1,20	5199,500*	0,012
peak TnI	Bez VT/VF	247	19,4036	11,01056	0,30	30,00		
	Sa VT/VF	54	21,2646	9,21399	0,44	30,00	1,156	0,249

* Mann-Whitney U test

U pogledu laboratorijskih parametara (Tabela 39), grupa pacijenata koja je razvila VT/VF imala je statistički značajno više vrednosti uree po prijemu ($p=0,007$) u odnosu na grupu pacijenata koja nije razvila VT/VF. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama u pogledu drugih laboratorijskih parametara ($p>0,05$).

Tabela 39. Laboratorijske analize kod pacijenata sa i bez VT/VF

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
ŠUK 0	Bez VT/VF	247	9,544	3,9388	4,6	28,0		
	Sa VT/VF	54	9,376	2,9132	5,2	19,4	6243,500*	0,463
Urea 0	Bez VT/VF	247	6,060	1,7230	2,7	12,4		
	Sa VT/VF	54	6,769	1,8220	4,0	14,3	2,708	0,007
kreatinin 0	Bez VT/VF	247	91,518	20,9651	50,0	188,0		
	Sa VT/VF	54	93,833	21,1890	63,0	157,0	0,734	0,464
Ac. uricum 0	Bez VT/VF	247	302,660	86,6473	69,0	621,0		
	Sa VT/VF	54	307,481	93,8235	111,0	504,0	0,365	0,715
eGFR	Bez VT/VF	247	75,470	18,9965	31,0	127,0		
	Sa VT/VF	54	73,593	16,3932	31,0	107,0	0,673	0,501
Le 0	Bez VT/VF	247	11,587	3,1645	5,2	21,3		
	Sa VT/VF	54	11,502	3,1134	7,0	21,6	0,179	0,858
CRP 0	Bez VT/VF	247	7,338	16,7104	0,0	145,0		
	Sa VT/VF	54	4,002	4,1565	1,9	30,0	1,456	0,147
CRP max	Bez VT/VF	239	49,036	51,0083	1,9	334,0		
	Sa VT/VF	54	58,161	60,9310	3,3	219,0	1,144	0,254
NT-proBNP 0	Bez VT/VF	247	540,526	1.583,9977	11,0	17.133,0		
	Sa VT/VF	54	327,000	1.131,1245	20,0	8.045,0	5612,000*	0,068
NT-proBNP 48-72h	Bez VT/VF	241	2.353,647	3.451,9445	20,0	25.000,0		
	Sa VT/VF	54	2.636,648	4.647,5988	245,0	25.000,0	6502,500*	0,994

*Mann-Whitney U test

U tabeli 40 prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara za nastanak VT/VF tokom hospitalizacije.

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom laboratorijskih parametara (Hosmer-Lemeshow test ukazuje na dobar model; $p=0,679$) kao nezavisni prediktori nastanka VT/VF izdvajaju se AG (OR 1,145; 95% CI (1,053-1,246); $p=0,002$) i CK-MB (OR 0,987; 95% CI (0,974-1,000); $p=0,045$). Najjači prediktor nastanka VT/VF u multivarijantnoj analizi je AG sa OR=1,146 (Tabele 41 i 42).

Tabela 40. Univarijantna regresiona analiza laboratorijskih parametara na prijemu za nastanak VT/VF

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH 0	0,022	0,008	0,000	0,496
pO ₂ 0	0,846	0,998	0,982	1,015
pCO ₂ 0	0,273	0,974	0,929	1,021
HCO ₃ ⁻ 0	0,000	0,779	0,697	0,871
BE 0	0,000	0,795	0,722	0,876
AG	0,000	1,172	1,101	1,247
Cl ⁻ /Na ⁺	0,003	0,000	0,000	0,009
Lac 0	0,009	1,435	1,095	1,880
Ac. uricum 0	0,714	1,001	0,997	1,004
ŠUK 0	0,766	0,988	0,912	1,070
Hb 0	0,055	0,979	0,958	1,000
Le 0	0,857	0,991	0,902	1,089
CRP 0	0,186	0,961	0,906	1,019
Urea 0	0,009	1,235	1,055	1,445
NT-proBNP 0	0,366	1,000	0,999	1,000
Kreatinin	0,463	1,005	0,992	1,019
CK-MB 0	0,033	0,985	0,972	0,999
Tnl 0	0,025	0,302	0,106	0,860

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Tabela 41. Multivarijantna regresiona analiza laboratorijskih parametara za pojavu VT/VF

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH 0	0,716	2,794	0,011	715,295
BE 0	0,230	0,910	0,781	1,061
Lac 0	0,385	1,146	0,843	1,557
AG 0	0,002	1,145	1,053	1,246
CK-MB 0	0,045	0,987	0,974	1,000

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Tabela 42. Multivarijantna regresiona analiza laboratorijskih parametara za pojavu VT/VF

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
BE 0	0,233	0,925	0,813	1,052
Lac 0	0,340	1,158	0,857	1,564
AG 0	0,001	1,146	1,054	1,247
CK-MB 0	0,045	0,987	0,974	1,000

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

U grupi pacijenata sa VT/VF statistički je značajno više pacijenata koji su tokom hospitalizacije imali teži oblik srčane slabosti, EP/KŠ u odnosu na pacijente koji nisu imali VT/VF ($\chi^2=10,395$; $p=0,001$).

Tabela 43. Distribucija pacijenata u odnosu na srčanu slabost tokom hospitalizacije

		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
EP/KŠ	Bez EP/KŠ	230	93,5%	43	79,6%	273	91,0%
	Sa EP/KŠ	16	6,5%	11	20,4%	27	9,0%

U tabeli 44. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza za angiografske parametre u predikciji razvoja VT/VF pri čemu se nije izdvojio nijedan značajan prediktor razvoja VT/VF.

Tabela 44. Univarijantna analiza angiografskih parametara

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
TIMI IRA pre pPCI	0	0,489	1,00 ^a	0,397	1,555
	1-3		0,786		
TIMI IRA posle pPCI	3	0,603	1,00 ^a	0,311	1,970
	1-2		0,783		
MBG	3	0,821	1,00 ^a	0,522	2,269
	0-2		1,089		
GPIIb/IIIa	Ne	0,315	1,00 ^a	0,399	1,344
	Da		0,733		
PCI failure	Ne	0,603	1,00 ^a	0,311	1,970
	Da		0,783		

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Univarijantnom logističkom regresionom analizom ehokardiografskih parametara, nije se izdvojio nijedan parametar kao značajan univarijantni prediktor razvoja VT/VF (Tabela 45).

Tabela 45. Univarijantna regresiona analiza ehokardiografskih parametara za predikciju VT/VF

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,820	0,996	0,962	1,031
LVIDs	0,654	1,181	0,670	2,081
LVIDd	0,545	1,206	0,657	2,215
IVSd	0,051	11,790	1,109	125,310
PLWd	0,066	11,043	0,857	142,300
ESVLV	0,578	1,005	0,988	1,021
EDVLV	0,773	1,002	0,990	1,014
ESVI	0,570	1,010	0,977	1,043
EDVI	0,769	1,004	0,980	1,028
WMSI	0,767	1,135	0,491	2,624
SV	0,865	0,998	0,977	1,020
CO	0,324	0,893	0,713	1,118
CI	0,182	0,719	0,443	1,168

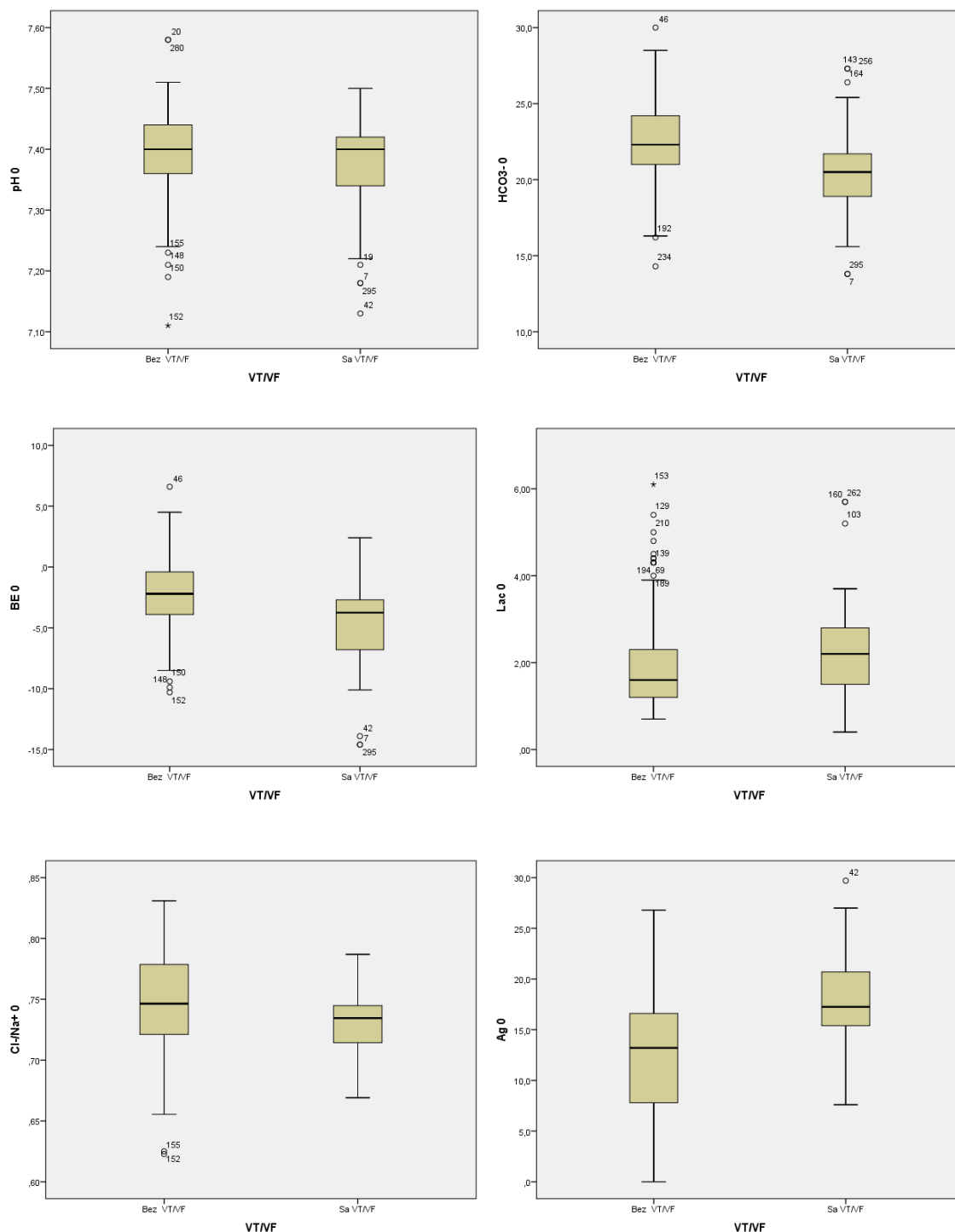
OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Acidobazni status

U tabeli 46 i na grafikonu 4 prikazani su parametri AB statusa pacijenata koji su imali i koji nisu imali VT/VF. Pacijenti koji su imali VT/VF, imali su statistički značajno niže vrednosti pH ($p=0,02$), niže vrednosti HCO_3^- ($p<0,0001$), niže vrednosti BE ($p<0,0001$), više vrednosti laktata ($p=0,007$), statistički značajno niže vrednosti Cl^-/Na^+ ($p=0,002$) i više vrednosti AG ($p<0,0001$).

Tabela 46. Acidobazni status na prijemu kod pacijenata sa i bez VT/VF tokom hospitalizacije

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
pH 0	Bez VT/VF	247	7,3950	0,06331	7,11	7,58	2,338	0,020
	Sa VT/VF	54	7,3717	0,07964	7,13	7,50		
pO ₂ 0	Bez VT/VF	247	79,837	18,0772	43,0	175,0	0,193	0,847
	Sa VT/VF	54	79,319	16,9616	48,0	112,0		
pCO ₂ 0	Bez VT/VF	247	36,873	6,2568	18,3	51,0	1,097	0,273
	Sa VT/VF	54	35,841	6,2871	26,0	51,0		
HCO ₃ ⁻ 0	Bez VT/VF	247	22,480	2,6726	14,3	30,0	4,753	0,000
	Sa VT/VF	54	20,513	3,1104	13,8	27,3		
BE 0	Bez VT/VF	247	-2,261	2,9574	-10,3	6,6	5,181	0,000
	Sa VT/VF	54	-4,681	3,7389	-14,6	2,4		
Lac 0	Bez VT/VF	247	1,9259	0,95373	0,70	6,10	2,711	0,007
	Sa VT/VF	54	2,3259	1,10491	0,40	5,70		
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	Bez VT/VF	247	0,748	0,0353	0,6	0,8	3,118	0,002
	Sa VT/VF	54	0,732	0,0252	0,7	0,8		
AG 0	Bez VT/VF	247	12,716	5,7544	0,0	26,8	5,563	0,000
	Sa VT/VF	54	17,374	4,6406	7,6	29,7		



Grafikon 4. Parametri acidobaznog statusa kod pacijenata sa i bez VT/VF tokom hospitalizacije

U pogledu prisustva metaboličke acidoze pre i nakon pPCI procedure, pacijenti su podeljeni u grupu sa i bez metaboličke acidoze, mereno za svaki pojedinačni parametar AB

statusa. Metaboličku acidozu posmatrano kao $\text{pH} < 7,35$ imalo je 14 (25,9%) pacijenata sa VT/VF, $\text{BE} < -3$ imalo je 35 (64,8 %) pacijenata sa VT/VF, $\text{HCO}_3^- < 22$ imalo je 42 (77,8%) pacijenata sa VT/VF, $\text{AG} > 2$ imalo je 48 (88,9%) pacijenata sa VT/VF i $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$ imalo je 54 (100%) pacijenata sa VT/VF (Tabela 47).

Tabela 47. Metabolička acidoza na prijemu kod pacijenata sa i bez VT/VF u toku hospitalizacije

		VT/VF						χ^2	P
		Bez VT/VF		Sa VT/VF		Ukupno			
		N	%	N	%	N	%		
pH 0	<7,35	49	19,8%	14	25,9%	63	20,9%	0,992	0,319
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%		
BE 0	<-3	91	36,8%	35	64,8%	126	41,9%	14,247	0,000
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%		
HCO_3^- 0	<22	98	39,7%	42	77,8%	140	46,5%	25,858	0,000
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%		
AG 0	>12	145	58,7%	48	88,9%	193	64,1%	17,549	0,000
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%		
Cl^-/Na^+ 0	<0,79	214	86,6%	54	100,0%	268	89,0%	8,103	0,004
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%		
Lac 0	>2	86	34,8%	28	51,9%	114	37,9%	5,464	0,019
	Ukupno	247	100,0%	54	100,0%	301	100,0%		

Univarijantnom logističkom regresionom analizom kao statistički značajni univarijantni prediktori za pojavu VT/VF izdvojili su se $\text{BE} < -3$, $\text{HCO}_3^- < 22$, $\text{AG} > 12$ i $\text{laktat} > 2$ (Tabela 48).

Tabela 48. Univarijantna logistička regresiona analiza AB statusa pre pPCI za pojavu VT/VF

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
				pH 0	$\geq 7,35$
	<7,35	1,414	0,713 2,804		
BE 0	≥ -3	0,000	1,00 ^a		
	<-3		3,158	1,707 5,844	
HCO_3^- 0	≥ 22	0,000	1,00 ^a		
	<22		5,321	2,668 10,613	
AG 0	≤ 12	0,000	1,00 ^a		
	>12		5,628	2,321 13,645	
Cl^-/Na^+ 0	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a		
	<0,79		-	-	
Lac 0	≤ 2	0,021	1,00 ^a		
	>2		2,016	1,113 3,654	

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Zbog korelacije BE i HCO_3^- ($r=0,802$) iz multivarijantnog modela isključen je HCO_3^- (Hosmer-Lemeshow test ukazuje da je model dobar; $p=0,884$). Multivarijantnom regresionom

analizom parametara AB statusa, kao nezavisni prediktor pojave VT/VF izdvojio se $AG > 12$ (OR 3,975; 95% CI (1,53-10,297); $p=0,004$) (Tabela 49).

Tabela 49. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara AB pre pPCI za razvoj VT/VF

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
BE 0	≥ -3	0,105	1,00 ^a		
	< -3		1,766	0,888	3,512
AG 0	≤ 12	0,004	1,00 ^a		
	> 12		3,975	1,535	10,297
Lac 0	≤ 2	0,223	1,00 ^a		
	> 2		1,483	0,787	2,793

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Univarijantnom logističkom regresionom analizom (Tabela 50) kao statistički značajni prediktori AB statusa nakon pPCI za pojavu VT/VF izdvojili su se $pH < 7,35$, $BE < -3$, $HCO_3^- < 22$, $AG > 12$ i $laktat > 2$.

Tabela 50. Univarijantna analiza parametara AB statusa nakon pPCI za razvoj VT/VF

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH nakon pPCI	$\geq 7,35$	0,018	1,00 ^a		
	$< 7,35$		2,052	1,132	3,721
BE nakon pPCI	≥ -3	0,000	1,00 ^a		
	< -3		7,280	3,298	16,067
HCO_3^- nakon pPCI	≥ 22	0,000	1,00 ^a		
	< 22		6,255	3,009	13,003
AG nakon pPCI	≤ 12	0,000	1,00 ^a		
	> 12		9,783	3,426	27,930
Cl^-/Na^+ nakon pPCI	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a		
	$< 0,79$		-	-	-
Lac nakon pPCI	≤ 2	0,000	1,00 ^a		
	> 2		3,155	1,706	5,837

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom (Hosmer-Lemeshow test ukazuje na dobar model; $p=0,916$), kao nezavisni prediktor parametara AB nakon pPCI za pojavu VT/VF izdvojili su se $BE < -3$ (OR 3,027; 95% CI (1,163-7,880); $p=0,023$) i $AG > 12$ (OR 4,137; 95% CI (1,224-13,983); $p=0,022$) (Tabela 51).

Tabela 51. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara AB nakon pPCI za razvoj VT/VF

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH nakon pPCI	$\geq 7,35$	0,863	1,00 ^a	0,486	1,829
	$< 7,35$		0,943		
BE nakon pPCI	≥ -3	0,023	1,00 ^a	1,163	7,880
	< -3		3,027		
AG nakon pPCI	≤ 12	0,022	1,00 ^a	1,224	13,983
	> 12		4,137		
Lac nakon pPCI	≤ 2	0,091	1,00 ^a	0,914	3,406
	> 2		1,764		

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

1.3. INTRAHOSPITALNI MORTALITET

Od 301 pacijenta koji je uključen u studiju, 7 pacijenata je umrlo tokom bolničkog lečenja, što čini intrahospitalni mortalitet od 2,3%. Deskriptivnom analizom zapažamo da je u grupi umrlih pacijenata bilo znatno više žena u odnosu na grupu preživelih (71,4% vs. 28,6%), pacijenti su bili starije životne dobi ($72,7 \pm 8,2$ godine vs. $58,8 \pm 10,8$ godina), češće su imali srčanu slabost Killip 2 na prijemu (57,1% vs. 15,6%), duže totalno ishemijsko vreme ($339,6 \pm 103$ min. vs. $254,7 \pm 141$ min.), LAD je bila IRA u 57,1% slučajeva, TIMI 0-2 nakon intervencije je u grupi umrlih bio prisutan kod 42,9% pacijenata u odnosu na grupu preživelih gde je TIMI 0-2 nakon intervencije bio zastupljen kod 12,6% pacijenata. Vrednosti NT-proBNP na prijemu takođe su bile veće u grupi pacijenata sa smrtnim ishodom (1755 vs. 472 pg/ml), kao i vrednosti laktata (2,9 vs. 1,9). Niže vrednosti EF su zabeležene u grupi pacijenata sa smrtnim ishodom (41,5% vs 50,7%). Zbog malog broja preminulih pacijenata tokom hospitalizacije, a što je u skladu sa populacijom pacijenata koja je uključena u studiju, adekvatna statistička analiza nije mogla biti urađena.

1.4. JEDNOGODIŠNJI MACE

U posmatranom uzorku, 36 (12%) pacijenata je imalo neki od velikih neželjenih kardijalnih događaja (MACE), rehospitalizaciju zbog srčane slabosti, reinfarkt miokarda, revaskularizaciju ciljne arterije ili mortalitet.

U pogledu polne i starosne strukture (Tabele 52 i 53) nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata koja je imala neki od velikih neželjenih kardijalnih događaja (MACE) u odnosu na grupu koja nije imala MACE ($p=0,772$; $p=0,075$).

Tabela 52. Polna struktura pacijenata sa i bez MACE

		bez MACE 1Y		sa MACE 1Y		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Pol	muški	183	69,1%	24	66,7%	0,084	0,772
	ženski	82	30,9%	12	33,3%		

Tabela 53. Starosna struktura pacijenata sa i bez MACE

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
Starost	bez MACE 1Y	265	58,68	10,569	33	85	1,787	0,075
	sa MACE 1Y	36	62,14	13,109	32	87		

U tabeli 54 prikazana je distribucija faktora rizika između grupe pacijenata sa i bez MACE-a. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu faktora rizika između posmatranih grupa ($p>0,05$).

Tabela 54. Faktori rizika među grupama sa i bez MACE

		bez MACE 1Y		sa MACE 1Y		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Diabetes mellitus	da	51	19,2%	9	25,0%	0,658	0,417
Hiperlipoproteinemija	da	150	56,6%	20	55,6%	0,014	0,905
Hipertenzija	da	177	66,8%	29	80,6%	2,779	0,095
Pušenje	da	148	55,8%	20	55,6%	0,001	0,973
Porodična anamneza	da	73	27,5%	6	16,7%	1,938	0,164

U pogledu prisustva srčane slabosti Killip 2 na prijemu, statistički značajno više pacijenata koji su imali MACE, imali su na prijemu srčanu slabost Killip klase 2 ($p < 0,0001$) u odnosu na pacijente bez MACE (Tabela 55).

Tabela 55. Killip klasa na prijemu kod pacijenata sa MACE

		bez MACE 1Y		sa MACE 1Y		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Killip klasa na prijemu	1	230	86,8%	21	58,3%	18,532	0,000
	2	35	13,2%	15	41,7%		

Pacijenti sa jednogodišnjim MACE-om su imali statistički značajno više vrednosti dijastolnog TA ($p=0,015$), više vrednosti SF ($p=0,001$), RF na prijemu ($p < 0,0001$), kao i statistički značajno više vrednosti šok indeksa ($p=0,019$) i niže vrednosti Jung varijable ($p=0,025$) u odnosu na pacijente koji nisu imali MACE (Tabela 56).

Tabela 56. Hemodinamski parametri na prijemu kod pacijenata sa i bez MACE

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
TA sistolni (mmHg)	bez MACE 1Y	265	140,64	21,060	85	200	0,994	0,321
	sa MACE 1Y	36	144,31	18,211	110	190		
TA dijastolni (mmHg)	bez MACE 1Y	265	85,34	14,438	50	150	2,450	0,015
	sa MACE 1Y	36	91,67	15,353	70	140		
SF/min	bez MACE 1Y	265	76,61	15,609	35	122	3,465	0,001
	sa MACE 1Y	36	86,11	14,046	60	125		
RF/min	bez MACE 1Y	265	14,22	2,363	10	25	3,820	0,000
	sa MACE 1Y	36	17,53	12,673	10	90		
Shock index (sistTA/HR)	bez MACE 1Y	265	0,553	0,125	0,175	1,000	2,356	0,019
	sa MACE 1Y	36	0,605	0,123	0,395	0,913		
Jung varijabla	bez MACE 1Y	265	3,324	0,889	1,613	6,969	2,258	0,025
	sa MACE 1Y	36	2,9506	1,199	1,617	7,917		

U pogledu totalnog ishemijskog vremena, kao i "door to balloon" vremena, nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata sa i bez jednogodišnjeg MACE-a (Tabela 57).

Tabela 57. Ishemijska vremena kod pacijenata sa i bez MACE

		N	Prosek	SD	Min.	Max.	U	P
DTB (min)	bez MACE 1Y	265	53,59	15,289	20	105	4583,500*	0,702
	sa MACE 1Y	36	65,22	47,547	25	240		
	Ukupno	301	54,98	21,994	20	240		
TIV (min)	bez MACE 1Y	265	252,91	139,498	72	805	4124,000*	0,187
	sa MACE 1Y	36	284,11	152,873	100	745		
	Ukupno	301	256,64	141,258	72	805		

*Mann-Whitney U test

Angiografski parametri

Nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata koja je imala MACE kada je u pitanju zastupljenost LAD kao infarktne arterije ($\chi^2=2,409$; $p=0,121$) u odnosu na grupu koja nije imala MACE (Tabela 58).

Tabela 58. Zastupljenost IRA među grupama

		bez MACE 1Y		sa MACE 1Y		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
IRA	IRA LAD	111	41,9%	20	55,6%	131	43,5%
	IRA drugo	154	58,1%	16	44,4%	170	56,5%

U tabeli 59 prikazani su angiografski parametri u grupi pacijenata sa i bez jednogodišnjeg MACE-a. U grupi pacijenata koji su imali MACE, statistički značajno češće je bio prisutan TIMI 1-2 protok nakon pPCI ($p=0,01$), značajno češće je ordiniran GPIIb/IIIa inhibitor ($p=0,001$), na kraju intervencije MBG je statistički značajno češće bio 0-2 ($p<0,0001$) i statistički značajno češće je bila zastupljena dvosudovna ili trosudovna koronarna bolest ($p=0,003$), u odnosu na grupu pacijenata koja nije imala MACE.

Tabela 59. Angiografski parametri između grupe sa i bez MACE

		bez MACE 1Y		sa MACE 1Y		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
TIMI IRA pre pPCI	TIMI IRA pre PCI 0	187	70,6%	30	83,3%	2,568	0,109
	TIMI IRA pre PCI 1-3	78	29,4%	6	16,7%		
Aspiracija	Ne	131	49,4%	15	41,7%	0,766	0,382
	Da	134	50,6%	21	58,3%		
TIMI IRA posle pPCI	TIMI 3	236	89,1%	25	69,4%	10,580	0,001
	TIMI 1-2	29	10,9%	11	30,6%		
PCI failure	Ne	236	89,1%	25	69,4%	10,580	0,001
	Da	29	10,9%	11	30,6%		
GPIIb/IIIa	Ne	158	59,6%	13	36,1%	7,141	0,000
	Da	107	40,4%	23	63,9%		
MBG	MBG 3	223	84,2%	20	55,6%	16,660	0,000
	MBG 0-2	42	15,8%	16	44,4%		
MVD	MVD 1	165	62,3%	13	36,1%	8,971	0,003
	MVD 2-3	100	37,7%	23	63,9%		

U tabeli 60 prikazana je univarijantna regresiona analiza angiografskih parametara za nastanak MACE. Pokazano je da TIMI IRA 1-2 nakon PCI, MBG 0-2, primena GPIIb/IIIa inhibitora i neuspešna PCI predstavljaju značajne univarijantne prediktore za razvoj MACE ($p < 0,01$).

Tabela 60. Univarijantna logistička regresiona analiza angiografskih parametara za nastanak MACE

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
TIMI IRA pre PCI	0	0,116	1,00 ^a	0,192	1,198
	1-3		0,479		
TIMI IRA posle PCI	3	0,002	1,00 ^a	1,597	8,027
	1-2		3,581		
MBG	3	0,000	1,00 ^a	2,036	8,862
	0-2		4,248		
GPIIb/IIIa	Ne	0,009	1,00 ^a	1,268	5,383
	Da		2,613		
PCI failure	Ne	0,002	1,00 ^a	1,597	8,027
	Da		3,581		

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom angiografskih parametara, kao jedini statistički značajan nezavisni prediktor razvoja MACE izdvaja se MBG 0-2 ($p = 0,037$) (Tabela 61).

Tabela 61. Multivarijantna logistička regresiona analiza angiografskih parametara za razvoj MACE

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
TIMI IRA posle PCI	3	0,829	1,00 ^a		
	1-2		1,136	0,356	3,627
MBG	3	0,037	1,00 ^a		
	0-2		3,131	1,071	9,158
GPIIb/IIIa	Ne	0,158	1,00 ^a		
	Da		1,766	0,802	3,887

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Laboratorijski parametri

U tabeli 62 prikazani su laboratorijski parametri. U grupi pacijenata koji su imali MACE, statistički značajno su bile više vrednosti CRP na prijemu ($p=0,007$) i maksimalne vrednosti CRP ($p=0,007$), NT-proBNP na prijemu ($p=0,026$) i NT-proBNP u periodu 48-72h ($p=0,004$). U pogledu drugih laboratorijskih analiza nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata koji su imali MACE u odnosu na one koji nisu imali MACE ($p>0,05$).

Tabela 62. Laboratorijski parametri kod pacijenata sa i bez MACE

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
ŠUK 0	bez MACE 1Y	265	9,425	3,622	4,6	22,0		
	sa MACE 1Y	36	10,169	4,737	5,6	28,0	4325,500*	0,364*
Urea 0	bez MACE 1Y	265	6,125	1,692	2,7	14,3		
	sa MACE 1Y	36	6,647	2,166	3,5	12,4	1,676	0,095
kreatinin 0	bez MACE 1Y	265	91,279	20,096	50,0	165,0		
	sa MACE 1Y	36	96,750	26,509	60,0	188,0	1,470	0,143
Ac. uricum 0	bez MACE 1Y	265	301,042	85,802	69,0	621,0		
	sa MACE 1Y	36	321,806	101,029	126,0	545,0	1,333	0,184
eGFR	bez MACE 1Y	265	75,713	18,246	31,0	127,0		
	sa MACE 1Y	36	70,861	20,377	31,0	114,0	1,476	0,141
CRP 0	bez MACE 1Y	265	5,860	11,857	0,0	118,0		
	sa MACE 1Y	36	13,217	29,889	1,9	145,0	2,739	0,007
CRP max	bez MACE 1Y	260	47,282	52,220	1,9	334,0		
	sa MACE 1Y	33	77,791	51,878	1,9	152,0	3,164	0,007
NT-proBNP 0	bez MACE 1Y	265	387,358	883,653	11,0	8.045,0		
	sa MACE 1Y	36	1.347,722	3.592,383	20,0	17.133,0	3683,500*	0,026*
NT-proBNP 48-72h	bez MACE 1Y	259	2.052,077	2.878,979	41,0	25.000,0		
	sa MACE 1Y	36	4.947,778	6.771,155	20,0	25.000,0	3273,500*	0,004*

* Mann-Whitney U test

U pogledu kardiospecifičnih enzima, u grupi pacijenata koja je imala MACE, vrednosti "peak" TnI su statistički značajno više ($p=0,015$) u odnosu na grupu pacijenata koja nije imala MACE (Tabela 63).

Tabela 63. Kardiospecifični enzimi u odnosu na MACE

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
CK-MB 0	bez MACE 1Y	265	55,109	80,4473	12,0	500,0		
	sa MACE 1Y	36	84,611	129,9313	15,0	500,0	4189,500*	0,236*
peak CK-MB	bez MACE 1Y	265	323,06	177,572	17	900		
	sa MACE 1Y	36	380,94	182,037	50	900	1,830	0,068
Tnl 0	bez MACE 1Y	265	1,1883	3,95227	0,01	30,00		
	sa MACE 1Y	35	2,9071	7,69693	0,01	30,00	4333,000*	0,525*
peak Tnl	bez MACE 1Y	265	19,1838	10,72652	0,30	30,00		
	sa MACE 1Y	36	23,8131	9,88738	0,87	30,00	2,451	0,015

* Mann-Whitney U test

U tabeli 64. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza ehokardiografskih parametara za razvoj MACE. Od svih ehokardiografskih parametara kao statistički značajni univarijantni prediktori MACE izdvojili su se EF ($p<0,0001$), LVIDd ($p=0,044$), ESVLV ($p=0,003$), ESVI ($p=0,005$) i WMSI ($p=0,001$).

Tabela 64. Univarijantna logistička regresiona analiza ehokardiografskih parametara za razvoj MACE

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,000	0,932	0,896	0,970
LVIDs	0,068	1,897	0,955	3,770
LVIDd	0,044	2,178	1,020	4,652
IVSd	0,414	3,278	0,190	56,554
PLWd	0,298	5,113	0,237	110,295
ESVLV	0,003	1,028	1,009	1,046
EDVLV	0,113	1,011	0,997	1,025
ESVI	0,005	1,052	1,016	1,090
EDVI	0,169	1,020	0,992	1,049
WMSI	0,001	5,257	2,038	13,558
SV	0,298	0,986	0,960	1,013
CO	0,377	1,120	0,871	1,440
CI	0,196	1,429	0,831	2,456

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom ehokardiografskih parametara u predikciji razvoja MACE, nijedan parametar nije pokazao statističku značajnost (Tabela 65).

Tabela 65. Multivarijantna logistička regresiona analiza ehokardiografskih parametara za razvoj MACE

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,252	0,964	0,906	1,026
LVIDd	0,335	1,516	0,651	3,534
ESVI	0,332	1,029	0,971	1,091

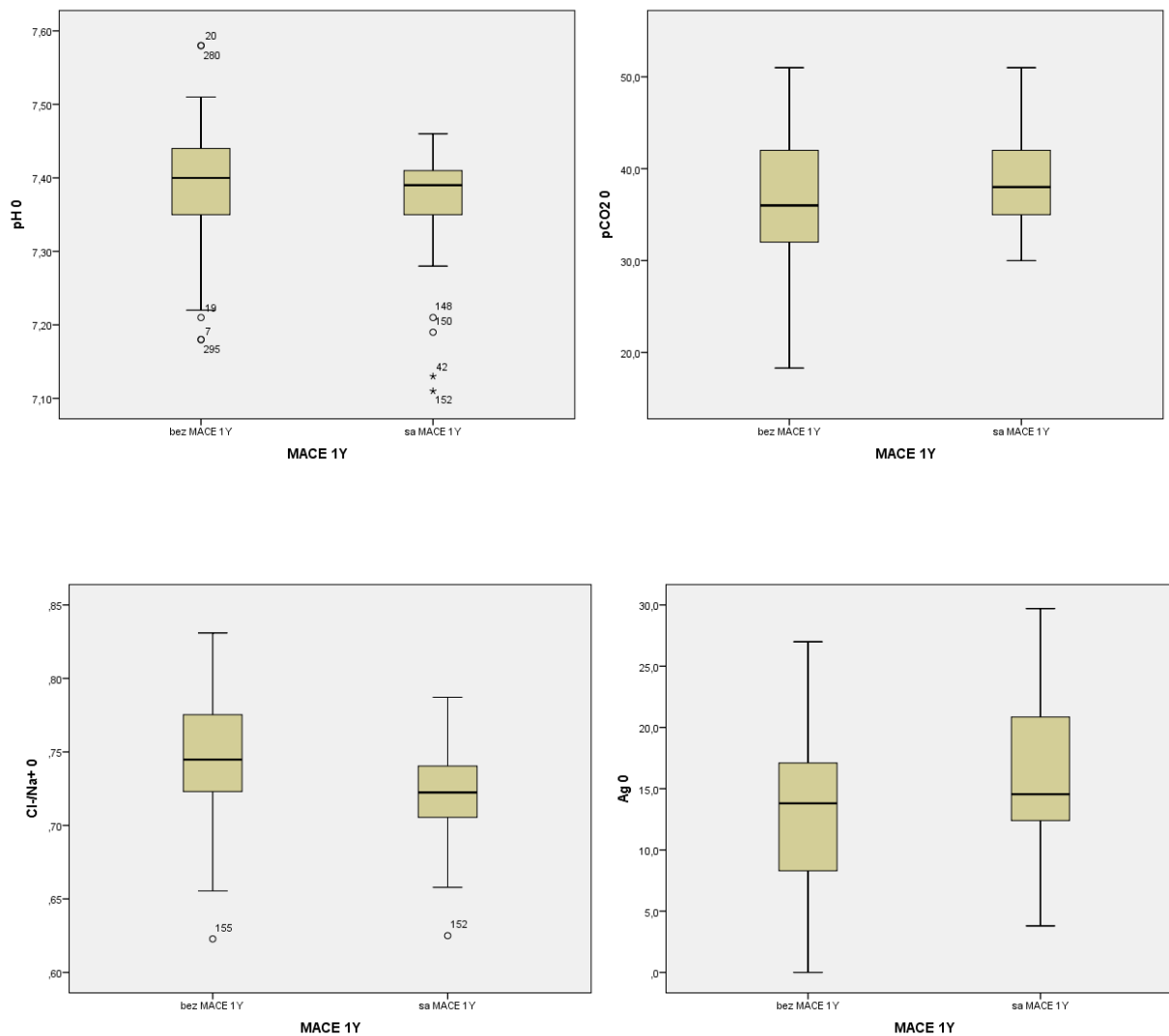
OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Acidobazni status

U tabeli 66 i na grafikonu 5 prikazan je acidobazni status na prijemu u odnosu na grupu koja je imala i koja nije imala jednogodišnji neželjeni kardijalni događaj.

Tabela 66. Acidobazni status na prijemu kod pacijenata sa i bez jednogodišnjeg MACE

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	t	P
pH 0	bez MACE 1Y	265	7,3945	0,06376	7,18	7,58	2,597	0,010
	sa MACE 1Y	36	7,3639	0,08340	7,11	7,46		
pO ₂ 0	bez MACE 1Y	265	79,990	17,0882	43,0	127,0	0,647	0,518
	sa MACE 1Y	36	77,936	22,9447	47,0	175,0		
pCO ₂ 0	bez MACE 1Y	265	36,399	6,3237	18,3	51,0	2,184	0,030
	sa MACE 1Y	36	38,814	5,4259	30,0	51,0		
HCO ₃ ⁻ 0	bez MACE 1Y	265	22,126	2,8024	13,8	30,0	0,014	0,989
	sa MACE 1Y	36	22,133	3,2427	16,3	27,9		
BE 0	bez MACE 1Y	265	-2,646	3,1175	-14,6	6,6	0,711	0,478
	sa MACE 1Y	36	-3,056	4,0746	-13,9	3,1		
Lac 0	bez MACE 1Y	265	2,0019	0,98477	0,40	6,10	0,199	0,842
	sa MACE 1Y	36	1,9667	1,06234	0,70	5,40		
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	bez MACE 1Y	265	0,748	0,0329	0,6	0,8	4,306	0,000
	sa MACE 1Y	36	0,723	0,0362	0,6	0,8		
AG 0	bez MACE 1Y	265	13,259	5,7627	0,0	27,0	2,374	0,018
	sa MACE 1Y	36	15,706	6,0748	3,8	29,7		



Grafikon 5. Acidobazni status na prijemu kod pacijenata sa i bez jednogodišnjeg MACE

U tabeli 67 prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza svih laboratorijskih parametara koji su uzeti na prijemu za predikciju jednogodišnjeg MACE. Univarijantnom logističkom regresionom analizom kao statistički značajni univarijantni prediktori razvoja jednogodišnjeg MACE izdvojili su se pH vrednost ($p=0,012$), pCO_2 ($p=0,031$), AG ($p=0,02$), odnos Cl^-/Na^+ ($p<0,0001$), broj leukocita na prijemu ($p=0,04$), vrednosti CRP na prijemu ($p=0,02$) i NT-proBNP na prijemu ($p=0,01$).

Tabela 67. Univarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara za pojavu MACE

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH 0	0,012	0,002	0,000	0,256
pO_2 0	0,517	0,993	0,973	1,014
pCO_2 0	0,031	1,066	1,006	1,129
HCO_3^- 0	0,989	1,001	0,886	1,131
BE 0	0,447	0,963	0,867	1,069
Lac 0	0,841	0,964	0,674	1,379
AG	0,020	1,078	1,012	1,148
Cl^-/Na^+	0,000	0,000	0,000	0,000
Ac. uricum 0	0,184	1,003	0,999	1,006
ŠUK 0	0,269	1,048	0,964	1,139
Hb 0	0,297	1,014	0,988	1,041
Le 0	0,040	1,118	1,005	1,243
CRP 0	0,020	1,019	1,003	1,036
Urea 0	0,097	1,166	0,972	1,399
NT-proBNP 0	0,010	1,000	1,000	1,000
Tr 0	0,781	1,001	0,995	1,006
Er 0	0,266	1,508	0,731	3,112
CK-MB 0	0,069	1,003	1,000	1,006
Tnl 0	0,051	1,056	1,000	1,116

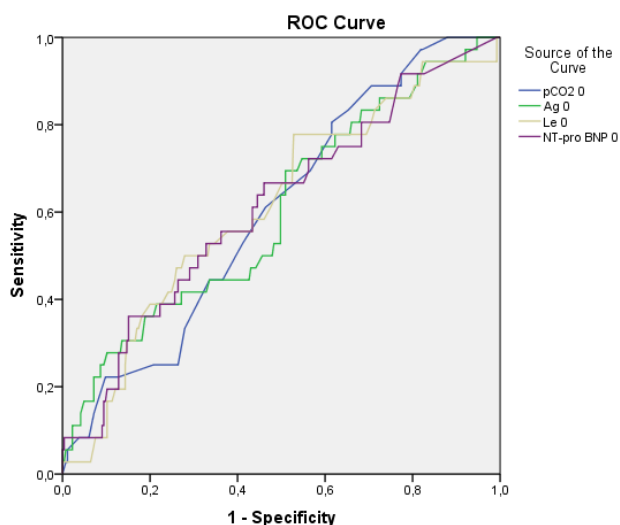
OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom laboratorijskih parametara (Tabela 68) kao nezavisni prediktori pojave jednogodišnjeg MACE izdvojili su se pCO_2 na prijemu ($p=0,02$), AG na prijemu ($p=0,015$), broj leukocita na prijemu ($p=0,036$) i NT-proBNP na prijemu ($p=0,041$). Najjači statistički značajni prediktor razvoja MACE je vrednost leukocita na prijemu sa OR 1,135.

Tabela 68. Multivarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara po prijemu za razvoj MACE

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pCO ₂ 0	0,002	1,106	1,038	1,179
AG 0	0,015	1,085	1,016	1,158
Le 0	0,036	1,135	1,009	1,277
CRP 0	0,088	1,019	0,997	1,040
NT-proBNP 0	0,041	1,000	1,000	1,000

ROC krive za navedene laboratorijske parametre sa površinom ispod krive i "cut off" vrednostima ovih nezavisnih prediktora prikazane su u tabeli 69 i na grafikonu 6. Vrednost leukocita >10,6 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (77,78%) i specifičnosti (47,14%) u predikciji MACE. Sledeći po značaju u predikciji MACE je AG sa "cut off" vrednošću >13,5 i senzitivnošću od 69,44% i specifičnošću od 49,06%.

**Grafikon 6.** ROC krive za pCO₂, AZ, Le i NT-proBNP u odnosu na MACE**Tabela 69.** AUC za nezavisne prediktore razvoja MACE i "cut off" vrednosti

Test Result Variable(s)	AUC	p	95% CI		Cut-off	Senzitivnost %	Specifičnost %
			Lower Bound	Upper Bound			
pCO ₂ 0	0,604	0,043	0,515	0,693	34	80,56	38,49
AG 0	0,603	0,044	0,503	0,703	13,5	69,44	49,06
Le 0	0,613	0,028	0,515	0,711	10,6	77,78	47,17
NT-proBNP 0	0,614	0,027	0,515	0,713	482	36,11	84,91

U tabeli 70 prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza parametara acidobaznog statusa koji ukazuju na metaboličku acidozu pre pPCI. Ne izdvaja se nijedan parametar kao univarijantni prediktor razvoja MACE.

Tabela 70. Univarijantna logistička regresiona analiza parametara AB statusa pre pPCI na pojavu MACE

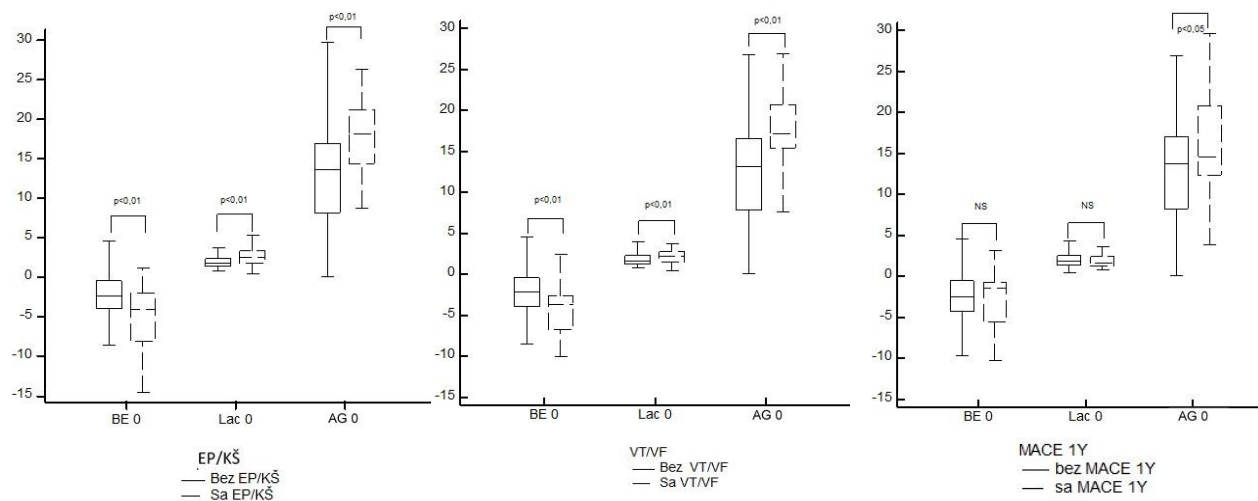
		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 0	$\geq -7,35$	0,839	1,00 ^a	0,471	2,527
	$< -7,35$		1,091		
BE 0	≥ -3	0,738	1,00 ^a	0,559	2,273
	< -3		1,127		
HCO ₃ ⁻ 0	≥ 22	0,535	1,00 ^a	0,395	1,619
	< 22		0,800		
AG 0	≤ 12	0,074	1,00 ^a	0,930	4,836
	> 12		2,121		
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a	-	-
	$< 0,79$		-		
Lac 0	≤ 2	0,894	1,00 ^a	0,514	2,146
	> 2		1,050		

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Univarijantnom regresionom analizom parametara acidobaznog statusa koji ukazuju na metaboličku acidozu nakon pPCI, ne izdvaja se nijedan parametar kao univarijantni prediktor razvoja MACE (Tabela 71).

Tabela 71. Univarijantna regresiona analiza parametara AB statusa nakon pPCI na pojavu MACE

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH nakon pPCI	$\geq -7,35$	0,363	1,00 ^a	0,686	2,799
	$< -7,35$		1,386		
BE nakon pPCI	≥ -3	0,221	1,00 ^a	0,765	3,179
	< -3		1,560		
HCO ₃ ⁻ nakon pPCI	≥ 22	0,368	1,00 ^a	0,685	2,777
	< 22		1,379		
AZ nakon pPCI	≤ 12	0,051	1,00 ^a	0,998	5,184
	> 12		2,275		
Cl ⁻ /Na ⁺ nakon pPCI	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a	-	-
	$< 0,79$		-		
Lac nakon pPCI	≤ 2	0,786	1,00 ^a	0,511	2,430
	> 2		1,114		



Grafikon 7. Vrednosti BE, laktata i AG kod pacijenata sa i bez EP/KŠ (slika levo); kod pacijenata sa i bez VT/VF (slika u sredini) i kod pacijenata sa i bez jednogodišnjeg MACE (slika desno).

2. ACIDOBAZNI STATUS I VELIČINA INFARKTA MIOKARDA

U posmatranoj grupi pacijenata nema statistički značajne razlike u polnoj strukturi pacijenata u odnosu na veličinu infarkta izraženu putem tercila AUC za CK-MB.

Tabela 72. Distribucija po polu

		AUC CK-MB tercili						Značajnost	
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)			
		N	%	N	%	N	%	χ^2	P
Pol	muški	64	63,4%	75	75,0%	68	68,0%	3,208	0,201
	ženski	37	36,6%	25	25,0%	32	32,0%		

Postoji statistički značajna razlika u starosnoj strukturi pacijenata u odnosu na tercile AUC za CK-MB (Tabela 73). Bonferroni post hoc testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u starosti pacijenata između pacijenata I i II tercila ($p=0,049$) i I i III tercila ($p=0,031$).

Tabela 73. Distribucija po starosti

	AUC CK-MB tercili						Značajnost	
	I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)			
	Prosek	SD	Prosek	SD	Prosek	SD	ANOVA F	P
Starost	61,6	11,0	57,9	10,7	57,7	10,8	4,169	0,019

U pogledu faktora rizika (Tabela 74), statistički značajna razlika postoji u pogledu diabetes mellitusa (DM). Statistički značajno manje pacijenata sa DM ima u III tercilu u odnosu na I i II tercil AUC za CK-MB.

Tabela 74. Faktori rizika i veličina infarkta

		AUC CK-MB tercili						Značajnost	
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)			
		N	%	N	%	N	%	χ^2	P
Diabetes mellitus	Da	24	23,8%	28	28,0%	8	8,0%	13,927	0,001
Hiperlipoproteinemija	Da	54	53,5%	63	63,0%	53	53,0%	2,596	0,273
Hipertenzija	Da	68	67,3%	77	77,0%	61	61,0%	6,013	0,051
Pušenje	Da	54	53,5%	62	62,0%	52	52,0%	2,367	0,306
Porodična anamneza	Da	24	23,8%	29	29,0%	26	26,0%	0,717	0,699

U pogledu zastupljenosti Killip 2 klase na prijemu (Tabela 75), statistički je značajno manje pacijenata sa Killip klasom 2 u I tercilu u odnosu na II i III tercil ($p=0,005$).

Tabela 75. Killip klasa na prijemu

		AUC CK-MB terčili						Značajnost	
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		χ^2	P
		N	%	N	%	N	%		
Killip klasa	1	94	93,1%	80	80,0%	77	77,0%	10,609	0,005
	2	7	6,9%	20	20,0%	23	23,0%		

U pogledu "door to balloon" vremena i totalnog ishemijskog vremena nije bilo statistički značajne razlike kada je u pitanju veličina infarkta merena putem terčila AUC za CK-MB ($p=0,445$; $p=0,456$, respektivno) (Tabela 76).

Tabela 76. Ishemijska vremena i veličina infarkta

	AUC CK-MB terčili						Značajnost	
	I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		Kruskal Wallis H	P
	Prosek	SD	Prosek	SD	Prosek	SD		
"Door to baloon time" (min)	52,7	13,8	54,5	15,8	57,7	31,8	1,619	0,445
Totalno ishemijsko vreme (min)	249,7	146,6	261,4	137,7	258,9	140,4	1,570	0,456

Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po tercilima u odnosu na TIV kraće i duže od 180 minuta ($\chi^2=2,010$, $p=0,366$) (Tabela 77).

Tabela 77. Totalno ishemijsko vreme i veličina infarkta

		AUC CK-MB terčili						Ukupno	
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		N	%
		N	%	N	%	N	%		
Totalno ishemijsko vreme (min)	≤ 180	42	41,6%	32	32,0%	36	36,0%	110	36,5%
	> 180	59	58,4%	68	68,0%	64	64,0%	191	63,5%
	Ukupno	101	100,0%	100	100,0%	100	100,0%	301	100,0%

U pogledu veličine elevacije ST segmenta (Tabela 78), postoji statistički značajna razlika po tercilima. Bonfferoni post hoc testom je utvrđeno da su vrednosti ST elevacije u I tercilu statistički značajno niže u odnosu na II ($p=0,013$) i III tercil ($p=0,000$).

Tabela 78. Veličina ST elevacije i veličina infarkta

	AUC CK-MB tercili						ANOVA F	P
	I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)			
	Prosek	SD	Prosek	SD	Prosek	SD		
ST elevacija (mm)	4,0	2,7	5,3	3,4	6,0	3,1	10,862	0,000

Angiografski parametri

U tabeli 79 prikazani su angiografski parametri u odnosu na veličinu infarkta mereno putem AUC za CK-MB. Statistički značajno više pacijenata je kao IRA imalo LAD u II i III tercilu u odnosu na I tercil ($p < 0,0001$). Statistički značajno više pacijenata sa inicijalnim TIMI protokom 1-3 bilo je u I tercilu, u odnosu na II i III tercil ($p < 0,0001$). Odnosno statistički značajno više pacijenata sa TIMI 0 protokom bilo je u II i III tercilu u odnosu na I tercil. Aspiracija tromba je statistički značajno manje rađena u I tercilu u odnosu na II i III tercil ($p < 0,0001$). Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu TIMI protoka nakon intervencije u tercilima ($p = 0,057$). Statistički značajno ređe je ordiniran GPIIb/IIIa inhibitor u I tercilu u odnosu na II i III ($p < 0,001$) i statistički značajno manje je bilo pacijenata sa MBG 0-2 u I tercilu u odnosu na II i III.

Tabela 79. Angiografski parametri i veličina infarkta

		AUC CK-MB tercili						Značajnost	
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		χ^2	P
		N	%	N	%	N	%		
IRA	IRA 1	26	25,7%	46	46%	59	59%	22,958	0,000
	IRA 2-4	75	74,3%	54	54%	41	41%		
TIMI IRA pre pPCI	TIMI IRA pre PCI 0	53	52,5%	77	77,0%	87	87,0%	31,562	0,000
	TIMI IRA pre PCI 1-3	48	47,5%	23	23,0%	13	13,0%		
TIMI IRA posle pPCI	TIMI 3	94	93,1%	85	85,0%	82	82,0%	5,724	0,057
	TIMI 1-2	7	6,9%	15	15,0%	18	18,0%		
Aspiracija	Ne	66	65,3%	47	47,0%	33	33,0%	21,185	0,000
	Da	35	34,7%	53	53,0%	67	67,0%		
PCI failure	Ne	94	93,1%	85	85,0%	82	82,0%	5,724	0,057
	Da	7	6,9%	15	15,0%	18	18,0%		
GPIIb/IIIa	Ne	73	72,3%	54	54,0%	44	44,0%	16,858	0,000
	Da	28	27,7%	46	46,0%	56	56,0%		
MBG	MBG 3	92	91,1%	77	77,0%	74	74,0%	10,773	0,005
	MBG 0-2	9	8,9%	23	23,0%	26	26,0%		
MVD	MVD 1	58	57,4%	60	60,0%	60	60,0%	0,184	0,912
	MVD 2-3	43	42,6%	40	40,0%	40	40,0%		

Ehokardiografski parametri

U tabeli 80 prikazani su ehokardiografski parametri i statistički značajne razlike u odnosu na veličinu infarkta izraženu putem tercila AUC za CK-MB. Statistički značajna razlika između posmatranih tercila postoji kada su u pitanju EF ($p < 0,0001$), LVIDs ($p < 0,0001$), LVIDd ($p = 0,001$), ESVLV ($p < 0,0001$), EDVLV ($p = 0,001$), ESVI ($p < 0,0001$), EDVI ($p = 0,006$) i WMSI ($p < 0,0001$).

Tabela 80. Ehokardiografski parametri i veličina infarkta

	AUC CK-MB tercili						Značajnost	
	I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		ANOVA F	P
	Prosek	SD	Prosek	SD	Prosek	SD		
EF	53,6	7,0	49,6	9,0	48,4	8,3	10,918	0,000
LVIDs	3,2	0,5	3,5	0,5	3,3	0,5	9,070	0,000
LVIDd	4,9	0,5	5,2	0,4	5,0	0,5	7,368	0,001
IVSd	1,1	0,1	1,2	0,1	1,2	0,1	1,939	0,146
PLWd	1,1	0,1	1,2	0,1	1,2	0,1	1,732	0,179
ESVLV	45,1	14,4	54,8	17,5	55,8	17,8	12,638	0,000
EDVLV	97,5	22,9	109,4	25,3	108,4	25,1	7,245	0,001
ESVI	23,1	7,6	26,9	8,6	28,5	9,0	10,776	0,000
EDVI	49,8	11,9	53,5	12,3	55,1	11,8	5,146	0,006
WMSI	1,5	0,3	1,7	0,4	1,7	0,3	11,136	0,000
SV	52,4	13,0	54,6	14,1	52,6	14,6	0,733	0,481
CO	3,9	1,2	4,2	1,4	4,3	1,5	2,560	0,079
CI	2,0	0,6	2,1	0,6	2,2	0,7	2,602	0,076

Kod parametara koji su pokazali statističku značajnost Bonferroni post hoc testom utvrđeno je između kojih tercila postoji statistički značajna razlika što je prikazano u tabeli 81.

Tabela 81. Bonferroni post hoc test za ehokardiografske parametre

	Tercili
EF	I-II $p = 0,002$ I-III $p = 0,000$
LVIDs	I-II $p = 0,000$ I-III $p = 0,032$
LVIDd	I-II $p = 0,000$
ESVLV	I-II $p = 0,000$ I-III $p = 0,000$
EDVLV	I-II $p = 0,002$ I-III $p = 0,005$
ESVI	I-II $p = 0,005$
EDVI	I-III $p = 0,006$
WMSI	I-II $p = 0,001$ I-III $p = 0,000$

Laboratorijske analize

U tabeli 82 prikazane su prosečne vrednosti (interkvartilni rang) za laboratorijske analize i statistička značajnost u odnosu na tercile AUC za CKMB.

Tabela 82. Laboratorijske analize i veličina infarkta

	AUC CK-MB tercili				P
	Ukupno	I tercil (891-6078)	II tercil (6079-11288)	III tercil (11289-25374)	
pH 0	7,39 [7,35 7,44]	7,40 [7,37 7,44]	7,40 [7,37 7,45]	7,38 [7,34 7,43]	0,091
pO ₂ 0	79,74 [67,00 90,00]	85,23 [76,00 94,00]	77,23 [66,90 85,00]	76,72 [64,00 86,00]	0,001
pCO ₂ 0	36,69 [32,00 42,00]	37,49 [34,00 43,00]	35,92 [31,00 42,00]	36,64 [33,00 41,00]	0,205
HCO ₃ ⁻ 0	22,13 [20,50 24,10]	22,99 [21,40 25,40]	21,84 [20,05 23,70]	21,54 [19,90 23,50]	0,001
BE 0	-2,70 [-4,40 -0,60]	-1,91 [-3,20 0,60]	-2,76 [-4,45 -1,05]	-3,42 [-5,30 -1,10]	0,004
Lac 0	2,00 [1,30 2,50]	1,80 [1,20 2,10]	2,07 [1,40 2,70]	2,13 [1,40 2,60]	0,038
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	0,75 [0,72 0,77]	0,75 [0,73 0,78]	0,74 [0,72 0,76]	0,74 [0,72 0,76]	0,008
AG 0	13,55 [8,70 17,30]	11,81 [7,60 15,80]	14,24 [10,20 18,60]	14,63 [10,25 18,00]	0,001
ŠUK 0	9,51 [7,20 10,60]	9,11 [6,80 10,30]	10,20 [7,50 12,25]	9,23 [7,20 9,70]	0,156*
Urea 0	6,19 [5,10 7,20]	6,21 [5,00 7,30]	6,17 [4,90 7,15]	6,18 [5,20 7,00]	0,985
Kreatinin 0	91,90 [78,00 103,00]	89,50 [76,00 102,00]	93,60 [81,00 103,50]	92,70 [77,00 103,50]	0,349
Ac. uricum 0	303,52 [246,00 357,00]	306,00 [236,00 357,00]	295,11 [238,00 346,00]	309,44 [262,50 358,00]	0,485
eGFR	75,10 [62,00 87,00]	76,20 [62,00 87,00]	75,00 [63,00 88,00]	74,20 [60,00 85,50]	0,743
Hb 0	146,66 [136,00 157,00]	143,44 [133,00 155,00]	148,62 [137,00 161,00]	147,97 [139,00 157,00]	0,013
Le 0	11,57 [9,60 13,60]	10,43 [8,30 11,70]	12,13 [9,60 14,10]	12,17 [9,95 14,00]	0,000
CRP 0	6,74 [1,90 5,60]	9,38 [1,90 4,90]	4,61 [1,90 6,00]	6,20 [2,30 5,95]	0,078
CRP max	50,70 [14,50 67,00]	31,90 [5,40 48,40]	53,40 [15,90 68,00]	67,70 [22,00 101,00]	0,000
NT-proBNP 0	502,22 [30,00 327,00]	624,09 [27,00 327,00]	377,53 [28,00 335,50]	503,82 [36,00 262,00]	0,286*
CK-MB 0	58,60 [24,00 45,00]	33,50 [22,00 37,00]	55,40 [24,50 53,00]	87,30 [24,50 60,50]	0,001*
peak CK MB	330,00 [163,00 500,00]	128,00 [73,00 168,00]	357,00 [284,00 451,00]	506,00 [500,00 500,00]	0,000
Tnl 0	1,39 [0,02 0,51]	0,76 [0,01 0,41]	0,95 [0,02 0,51]	2,48 [0,04 0,50]	0,093*
peak Tnl 0	19,74 [8,57 30,00]	8,54 [4,80 9,80]	22,60 [14,78 30,00]	28,18 [30,00 30,00]	0,000

* Kruska Wallis H test

Kod parametara koji su pokazali statističku značajnost Bonferroni post hoc testom utvrđeno je između kojih tercila postoji statistički značajna razlika što je prikazano u tabeli 83.

Tabela 83. Bonferroni post hoc test za laboratorijske parametre

	Tercil
pO ₂ 0	I – II p=0,004 I – III p=0,002
HCO ₃ ⁻ 0	I – II p=0,011 I – III p=0,001
BE 0	I – III p=0,003
Lac 0	I – III p=0,049
Cl/Na ⁺ 0	I – III p=0,006
AG 0	I – II p=0,009 I – III p=0,002
Hb 0	I – II p=0,020
Le 0	I – II p=0,000 I – III p=0,000
CRP peak	I – II p=0,010 I – III p=0,000
CK-MB 0*	I – II p=0,004 I – III p=0,001
peak CK-MB	I – II p=0,000 I – III p=0,000 II – III p=0,000
peak Tnl 0	I – II p=0,000 I – III p=0,000 II – III p=0,000

*raden Mann Whitney test

U tabeli 84 prikazane su prosečne vrednosti (interkvartilni rang) za parametre acidobaznog statusa nakon pPCI i statistička značajnost u odnosu na tercile AUC za CKMB.

Tabela 84. Acidobazni status nakon PCI i veličina infarkta

	AUC CK-MB tercili				P
	Ukupno	I tercil (891-6078)	II tercil (6079-11288)	III tercil (11289-25374)	
pH nakon pPCI	7,35 [7,32 7,40]	7,35 [7,30 7,41]	7,37 [7,33 7,40]	7,34 [7,30 7,39]	0,034
pO ₂ nakon pPCI	76,72 [63,00 85,00]	80,51 [68,00 87,00]	76,05 [61,50 84,50]	73,56 [58,00 84,65]	0,104
pCO ₂ nakon pPCI	38,96 [35,00 43,00]	39,78 [37,00 43,00]	38,51 [34,45 42,50]	38,57 [34,50 44,00]	0,231
HCO ₃ ⁻ nakon pPCI	21,60 [20,00 23,70]	22,18 [20,70 24,30]	21,99 [20,40 23,70]	20,63 [18,70 23,40]	0,002
BE nakon pPCI	-3,85 [-5,60 -1,10]	-3,29 [-5,00 -0,40]	-3,20 [-4,45 -1,30]	-5,07 [-7,40 -1,95]	0,002
Lac nakon pPCI	1,68 [1,00 2,10]	1,48 [1,00 1,70]	1,73 [1,05 2,40]	1,83 [1,10 2,40]	0,021
Cl/Na ⁺ nakon pPCI	0,74 [0,72 0,77]	0,74 [0,72 0,78]	0,75 [0,73 0,77]	0,73 [0,71 0,77]	0,007
AG nakon pPCI	14,09 [9,10 17,80]	13,04 [7,00 16,80]	13,48 [9,20 17,00]	15,74 [9,70 19,00]	0,018

Kod parametara koji su pokazali statističku značajnost Bonferroni post hoc testom utvrđeno je između kojih tercila postoji statistički značajna razlika što je prikazano u tabeli 85.

Tabela 85. Bonferroni post hoc test za parametre AB statusa nakon pPCI

	Tercil
pH nakon pPCI	II – III p=0,028
HCO ₃ ⁻ nakon pPCI	I – III p=0,003 II – III p=0,011
BE nakon pPCI	I – III p=0,008 II – III p=0,005
Lac nakon pPCI	I – III p=0,022
Cl ⁻ /Na ⁺ nakon pPCI	II – III p=0,007
AG nakon pPCI	I – III p=0,024

U tabeli 86 prikazani su laboratorijski parametri rađeni 24h od akutnog infarkta miokarda. Statistički značajna razlika između tercila AUC za CK-MB postoji kada je u pitanju pH (p=0,004), laktat (p=0,006), Le (p<0,0001), CRP (p=0,003), NT-proBNP 48h (p=0,001) i Tnl (p<0,0001).

Tabela 86. Laboratorijske analize 24h nakon pPCI i veličina infarkta

	AUC CK-MB tercili				
	Ukupno	I tercil (891-6078)	II tercil (6079-11288)	III tercil (11289-25374)	P
pH 24h	7,43 [7,40 7,45]	7,42 [7,39 7,44]	7,44 [7,40 7,47]	7,42 [7,40 7,45]	0,004
pO ₂ 24h	76,92 [69,00 82,00]	78,03 [71,00 84,00]	77,00 [70,00 80,50]	75,71 [64,00 82,00]	0,448
pCO ₂ 24h	36,90 [34,00 40,00]	37,62 [34,00 41,00]	36,34 [34,00 40,00]	36,73 [34,00 40,00]	0,149
HCO ₃ ⁻ 24h	24,00 [23,00 25,30]	24,16 [23,10 25,25]	24,13 [23,05 25,90]	23,72 [22,40 25,20]	0,348
BE 24h	-0,03 [-1,30 1,30]	-0,06 [-1,10 1,05]	0,26 [-1,00 1,80]	-0,27 [-1,90 1,10]	0,322
Lac 24h	1,07 [0,70 1,20]	0,90 [0,60 1,00]	1,14 [0,70 1,30]	1,18 [0,70 1,40]	0,006
Cl ⁻ /Na ⁺ 24 h	0,76 [0,74 0,78]	0,75 [0,74 0,79]	0,76 [0,74 0,78]	0,76 [0,74 0,78]	0,998
AG 24h	10,26 [5,85 13,10]	10,27 [5,70 12,40]	10,34 [7,60 13,30]	10,16 [6,05 13,40]	0,991
ŠUK 24h	7,75 [6,10 8,70]	7,99 [6,10 8,40]	7,85 [5,90 9,10]	7,42 [6,20 8,30]	0,285
Urea 24h	6,51 [5,00 7,55]	6,21 [4,80 7,10]	6,74 [5,40 7,40]	6,59 [5,10 7,60]	0,252
Kreatinin 24h	94,00 [79,00 103,00]	92,30 [75,00 100,00]	94,40 [81,00 105,00]	95,40 [80,00 103,00]	0,658
Ac. uricum 24h	312,00 [249,00 371,00]	307,37 [239,00 347,00]	308,09 [240,00 375,00]	320,63 [252,00 373,00]	0,539
Hb 24h	139,77 [130,00 149,50]	137,54 [128,00 147,00]	141,91 [130,00 152,00]	139,82 [131,50 148,00]	0,083
Le 24h	10,64 [8,50 12,40]	9,48 [8,00 10,60]	10,93 [9,00 12,70]	11,51 [9,55 12,95]	0,000
CRP 24-48h	30,22 [7,95 36,00]	20,71 [3,15 22,00]	31,94 [11,10 35,00]	38,09 [12,30 55,00]	0,003
NT-proBNP 24-48h	2405,45 [634,00 2555,00]	1826,37 [458,00 1721,00]	1869,39 [669,00 2135,00]	3560,58 [919,50 4276,50]	0,001*
CK-MB 24h	152,60 [77,00 196,00]	63,10 [43,00 81,00]	126,90 [104,00 144,00]	268,50 [183,50 343,00]	0,000
Tnl 24h	12,08 [4,90 18,00]	4,66 [2,40 5,40]	12,33 [6,80 17,00]	19,32 [14,00 24,40]	0,000

* Kruska Wallis H test

Kod parametara koji su pokazali statističku značajnost Bonferroni post hoc testom je utvrđeno između kojih terčila postoji statistički značajna razlika što je prikazano u tabeli 87.

Tabela 87. Bonferoni post hoc test za laboratorijske parametre 24h od pPCI

	Tercil
pH 24h	II – II p=0,004
Lac 24h	I – II p=0,030 I – III p=0,011
Le 24h	I – II p=0,002 I – III p=0,000
CRP 24-48h	I – III p=0,002
NT-proBNP 24-48h	I – II p=0,013 I – III p=0,000
CK-MB 24h	I – II p=0,000 I – III p=0,000 II – III p=0,000
Tnl 24h	I – II p=0,000 I – III p=0,000 II – III p=0,000

*rađen Mann Whitney test

Acidobazni status

Posmatrajući izolovano parametre acidobaznog statusa koji ukazuju na metaboličku acidozu (pH <7,35; BE<-3; HCO₃⁻<22; AG>12 i laktat>2), a koji su rađeni pre pPCI, kod parametara BE, HCO₃⁻, AG i laktat postoji statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata u odnosu na AUC za CK-MB terčile. Statistički značajno maje pacijenata sa većim odstupanjima vrednosti AB statusa je u I tercilu u odnosu na II i III tercil AUC za CK-MB (Tabela 88).

Tabela 88. Acidobazni status pre pPCI i veličina infarkta

		AUC CK-MB terčile								χ^2	P
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		Ukupno			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
pH 0	<7,35	17	16,8%	18	18,0%	28	28,0%	63	20,9%	4,564	0,102
BE 0	<-3	32	31,7%	46	46,0%	48	48,0%	126	41,9%	6,551	0,038
HCO ₃ 0	<22	33	32,7%	53	53,0%	54	54,0%	140	46,5%	11,721	0,003
AG 0	>12	53	52,5%	70	70,0%	70	70,0%	193	64,1%	8,959	0,011
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	<0,79	90	89,1%	86	86,0%	92	92,0%	268	89,0%	1,845	0,398
Lac 0	>2	28	27,7%	40	40,0%	46	46,0%	114	37,9%	7,422	0,000

Statistički značajna korelacija AUC za CK-MB postoji sa svim parametrima AB statusa pre pPCI, ali je ona slabe jačine (Tabela 89).

Tabela 89. Korelacija AUC CK-MB sa AB statusom pre pPCI

		pH 0	HCO ₃ ⁻ 0	BE 0	Lac 0	AG 0
AUC CK-MB	R	-0,182	-0,212	-0,210	0,125	0,228
	P	0,002	0,000	0,000	0,030	0,000
	N	301	301	301	301	301

Posmatrajući parametre AB statusa nakon pPCI, kod parametara AG i laktat nakon pPCI postoji statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata u odnosu na AUC CK-MB tercil. Statistički značajno manje pacijenata sa većim odstupanjima parametara AB statusa je u I tercilu AUC CK-MB u odnosu na II i III tercil (Tabela 90).

Tabela 90. Acidobazni status nakon pPCI i veličina infarkta

		AUC CK-MB terčili								χ^2	P
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		Ukupno			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
pH nakon pPCI	<7,35	39	38,6%	30	30,0%	44	44,0%	113	37,5%	4,254	0,119
BE nakon pPCI	<-3	46	45,5%	48	48,0%	61	61,0%	155	51,5%	5,538	0,063
HCO ₃ ⁻ nakon pPCI	<22	44	43,6%	45	45,0%	57	57,0%	146	48,5%	4,368	0,113
AG nakon pPCI	>12	53	52,5%	70	70,0%	70	70,0%	193	64,1%	8,959	0,011
Cl ⁻ /Na ⁺ nakon pPCI	<0,79	89	88,1%	91	91,0%	96	96,0%	276	91,7%	4,123	0,123
Lac nakon pPCI	>2	28	27,7%	40	40,0%	46	46,0%	114	37,9%	7,422	0,024

Korelacijom parametara AB statusa nakon pPCI sa AUC za CK-MB, postoji statistički značajna korelacija sa svim parametrima, ali je ona slabe jačine (Tabela 91).

Tabela 91. Korelacija AUC CK MB sa AB statusom posle PCI

		pH posle pPCI	HCO ₃ ⁻ posle pPCI	BE posle pPCI	Lac posle pPCI	AG posle pPCI
AUC CK-MB	r	-0,127	-0,188	-0,177	0,146	0,161
	p	0,028	0,001	0,002	0,011	0,005
	N	301	301	301	301	301

U pogledu parametara AB statusa nakon 24h od pPCI, nije zabeležena statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata u odnosu na AUC za CK-MB tercile (Tabela 92).

Tabela 92. Acidobazni status 24h nakon PCI i veličina infarkta

		AUC CK-MB tercili								χ^2	P
		I tercil (891-6078)		II tercil (6079-11288)		III tercil (11289-25374)		Ukupno			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
pH 24h	<7,35	1	1,0%	0	0,0%	5	5,1%	6	2,0%	-	-
BE 24h	<-3	6	6,0%	9	9,1%	14	14,1%	29	9,7%	3,823	0,148
HCO ₃ ⁻ 24h	<22	9	9,0%	16	16,0%	16	16,2%	41	13,7%	2,821	0,244
AG 24h	>12	28	28,0%	33	33,3%	40	40,0%	101	33,8%	3,232	0,199
Cl ⁻ /Na ⁺ 24h	<0,79	82	81,2%	87	87,9%	87	87,9%	256	85,6%	2,432	0,296
Lac 24 h	>2	1	1,0%	8	8,2%	13	13,1%	22	7,4%	-	-

Linearna regresiona analiza za laboratorijske parametre i njihov doprinos predikciji veličine infarkta mereno putem AUC za CK-MB prikazani su u tabeli 93.

Tabela 93. Linearna regresiona analiza za laboratorijske parametre

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	P	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	2963,315	1.257,689		2,356	0,019	487,511	5.439,119
Le 24h	338,143	101,330	0,205	3,337	0,001	138,672	537,613
NT-proBNP 24-48h	0,006	0,083	0,005	0,078	0,938	-0,156	0,169
CRP peak	16,206	6,216	0,172	2,607	0,010	3,969	28,442
Lac 0	211,502	518,345	0,042	0,408	0,684	-808,878	1.231,883
Lac nakon pPCI	51,535	561,588	0,010	0,092	0,927	-1.053,969	1.157,039
AG 0	162,211	92,940	0,190	1,745	0,082	-20,745	345,167
AG nakon pPCI	-153,565	95,382	-0,223	-1,610	0,109	-341,328	34,198
BE 0	-56,133	145,137	-0,037	-0,387	0,699	-341,840	229,574
BE nakon pPCI	-295,095	147,740	-0,250	-1,997	0,047	-585,926	-4,264

Jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji AUC CK-MB daju vrednost leukocita 24h od pPCI, maksimalna ili "peak" vrednost CRP, kao i BE nakon pPCI. Najveću snagu u predikciji ima BE nakon pPCI sa koeficijentom beta -0,250, a sledeći prediktor po snazi je vrednost leukocita 24h od pPCI sa koeficijentom beta 0,205.

Linearna regresiona analiza za ehokardiografske i angiografske parametre i njihov doprinos predikciji veličine infarkta mereno putem AUC za CK-MB prikazani su u tabeli 94.

Jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji AUC za CK-MB daju prediktori TIMI IRA pre PCI, EF i EDVLV. Najveću doprinos u predikciji ima TIMI pre pPCI sa koeficijentom beta -0,282, a sledeći po snazi od statistički značajnih prediktora je EF sa koeficijentom beta -0,171.

Tabela 94. *Linearna regresiona analiza za ehokardiografske i angiografke parametre*

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	P	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	15234,044	2.392,314		6,368	0,000	10.525,746	19.942,342
TIMI IRA pre pPCI	-1728,338	328,971	-0,282	-5,254	0,000	-2.375,784	-1.080,893
IRA	-668,782	404,992	-0,098	-1,651	0,100	-1.465,845	128,280
MBG	-682,304	678,337	-0,061	-1,006	0,315	-2.017,334	652,727
EF	-101,842	38,031	-0,171	-2,678	0,008	-176,691	-26,992
EDVLV	28,398	10,699	0,142	2,654	0,008	7,341	49,455

3. ACIDOBAZNI STATUS I REMODELOVANJE LEVE KOMORE

Remodelovanje leve komore definisano je kao porast EDV za 20% na kontrolnom ehokardiografskom pregledu 6 meseci nakon pPCI.

U posmatranom uzorku pacijenata, 48 (16,4%) pacijenata je na kontrolnom pregledu imalo ehokardiografske znake remodelovanja leve komore. U pogledu polne strukture (Tabela 95), u grupi koja je imala remodelovanje bilo je 32 (66,7%) muškarca, a u grupi koja nije imala remodelovanje 172 (70,5%) muškarca. Nije bilo statistički značajne razlike u polnoj strukturi ($p=0,598$). Nije bilo statistički značajne razlike ni u pogledu starosne strukture pacijenata između grupe sa remodelovanjem leve komore i bez remodelovanja ($p=0,111$) (Tabela 96).

Demografski parametri i faktori rizika

Table 95. Polna struktura pacijenata sa i bez remodelovanja

		Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Pol	muški	172	70,5%	32	66,7%	0,279	0,598
	ženski	72	29,5%	16	33,3%		
	Ukupno	244	100,0%	48	100,0%		

Table 96. Starosna struktura pacijenata po grupama

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
Starost	Bez remodelovanja	244	58,30	10,84	32	85	1,596	0,111
	Sa remodelovanjem	48	61,02	10,59	40	80		

U pogledu faktora rizika (Tabela 97), u grupi sa remodelovanjem leve komore bilo je statistički značajno više pušača ($p<0,0001$) u odnosu na grupu bez remodelovanja. U pogledu drugih faktora rizika nije bilo statistički značajne razlike ($p>0,05$).

Tabela 97. Faktori rizika u grupi sa i bez remodelovanja

		Remodelovanje leve komore				Značajnost	
		Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem		χ^2	P
		N	%	N	%		
Diabetes mellitus	Da	44	18,0%	12	25,0%	1,256	0,262
Hiperlipoproteinemija	Da	140	57,4%	28	58,3%	0,015	0,902
Hipertenzija	Da	171	70,1%	30	62,5%	1,075	0,300
Pušenje	Da	148	60,7%	14	29,2%	16,102	0,000
Porodična anamneza	Da	63	25,8%	13	27,1%	0,033	0,855

Hemodinamski parametri na prijemu i ishemijska vremena

U tabeli 98. prikazani su vitalni parametri na prijemu, kao i vrednosti Jung varijable (JV) i šok indeksa (ŠI) kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore. Pacijenti sa remodelovanjem leve komore imali su statistički značajno više vrednosti SF ($p < 0,0001$), statistički značajno više vrednosti ŠI ($p < 0,0001$) i niže vrednosti JV ($p < 0,0001$). U pogledu drugih parametara, nije bilo statistički značajne razlike ($p > 0,05$).

Tabela 98. Hemodinamski parametri na prijemu kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
TA s	Bez EDV za 20%	244	141,58	21,103	85	200		
	Sa EDV za 20%	48	139,38	19,341	90	180	0,670	0,503
TA d	Bez EDV za 20%	244	85,88	14,852	50	150		
	Sa EDV za 20%	48	86,77	13,348	70	120	0,387	0,699
SF	Bez EDV za 20%	244	76,03	15,512	35	122		
	Sa EDV za 20%	48	85,00	13,527	65	125	3,734	0,000
RF	Bez EDV za 20%	244	14,39	5,319	10	90		
	Sa EDV za 20%	48	15,44	3,155	10	25	1,324	0,189
Shock index (sistTA/HR)	Bez EDV za 20%	244	0,545	0,124	0,175	1,000		
	Sa EDV za 20%	48	0,616	0,104	0,438	0,955	3,700	0,000
Jung varijabla	Bez EDV za 20%	244	3,400	0,937	1,613	7,917		
	Sa EDV za 20%	48	2,822	0,722	1,617	4,313	4,043	0,000

U pogledu prisustva srčane slabosti Killip 2 na prijemu (Tabela 99), u grupi sa remodelovanjem leve komore bilo je statistički značajno više pacijenata sa Killip 2 klasom u odnosu na grupu bez remodelovanja leve komore ($p < 0,0001$).

Tabela 99. Killip klasa na prijemu kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore

		Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Killip klasa	1	219	89,8%	28	58,3%	30,777	0,000
	2	25	10,2%	20	41,7%		

U tabeli 100 prikazano je "door to balloon" vreme i totalno ishemijsko vreme. Nije bilo statistički značajne razlike u posmatranim vremenima između grupe sa remodelovanjem i bez remodelovanja leve komore ($p > 0,05$).

Tabela 100. Ishemijska vremena u grupi pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore

		N	Prosek	SD	Minimum	Maximum	T	P
Door to baloon time (min)	Bez remodelovanja	244	52,89	14,669	20	100		
	Sa remodelovanjem	48	62,60	41,488	20	240	5313,00*	0,308
Totalno ishemijsko vreme (min)	Bez remodelovanja	244	246,37	133,017	72	797		
	Sa remodelovanjem	48	283,67	164,872	100	805	5034,00*	0,124

*Mann-Whitney U test

U pogledu rezolucije ST segmenta nakon urađene pPCI, pacijenti sa remodelovanjem leve komore imali su statistički značajno ređe rezoluciju ST segmenta za >50% ($p < 0,0001$) u odnosu na grupu pacijenata bez remodelovanja leve komore (Tabela 101).

Tabela 101. Rezolucija ST segmenta u grupi sa i bez remodelovanja leve komore

		Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem		Značajnost	
		N	%	N	%	χ^2	P
Rezolucija ST >50%	ne	7	2,9%	14	29,2%		
	da	237	97,1%	34	70,8%	41,559	0,000

Angiografski parametri

U tabeli 102 prikazani su angiografski parametri kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore. U grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore pacijenti su statistički značajno češće nakon pPCI imali TIMI protok 1-2 ($p < 0,0001$), MBG 0-2 ($p < 0,0001$) i češće je rađena aspiracija tromba ($p < 0,0001$) u odnosu na grupu pacijenata bez remodelovanja leve komore. U grupi sa remodelovanjem, znatno češće je kao IRA bila zastupljena LAD, ali se validna analiza zbog malog broja pacijenata koji su kao IRA imali RCA, LCX ili drugu arteriju (3 pacijenta od ukupno 166) nije mogla uraditi. TIMI protok 0 je pre pPCI bio prisutan kod 43 (89,6%) pacijenata sa remodelovanjem i 167 (68,4%) kod pacijenata bez remodelovanja, ali se zbog malog broja pacijenata (5 pacijenata od ukupno 82) koji su imali TIMI protok 1-3 validna analiza nije mogla uraditi.

Tabela 102. Angiografski parametri kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore

		Remodelovanje leve komore				χ^2	P
		Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem			
		N	%	N	%		
IRA	IRA 1	81	33,2%	45	93,8%	-*	-
	IRA 2-4	163	66,8%	3	6,3%		
Aspiracija	Ne	133	54,5%	9	18,8%	20,530	0,000
	Da	111	45,5%	39	81,3%		
TIMI IRA pre pPCI	TIMI IRA pre PCI 0	167	68,4%	43	89,6%	-*	-
	TIMI IRA pre PCI 1-3	77	31,6%	5	10,4%		
TIMI IRA posle pPCI	TIMI 3	229	93,9%	28	58,3%	47,966	0,000
	TIMI 1-2	15	6,1%	20	41,7%		
MBG	MBG 3	224	91,8%	16	33,3%	93,684	0,000
	MBG 0-2	20	8,2%	32	66,7%		
PCI failure	Ne	229	93,9%	28	58,3%	47,966	0,000
	Da	15	6,1%	20	41,7%		
MVD	MVD 1	147	60,2%	28	58,3%	0,061	0,805
	MVD 2-3	97	39,8%	20	41,7%		

Univarijantnom logističkom regresionom analizom angiografskih parametara (Tabela 103) za nastanak remodelovanja leve komore, utvrđeno je da su svi posmatrani angiografski parametri (TIMI IRA 0 pre pPCI, TIMI 1-2 nakon pPCI, MBG 0-2, ordiniranje GPIIb/IIIa inhibitora i neuspešna pPCI) statistički značajni univarijantni prediktori razvoja remodelovanja leve komore.

Tabela 103. Univarijantna regresiona analiza angiografskih parametara za nastanak remodelovanja

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
TIMI IRA pre pPCI	0	0,005	1,00 ^a	0,096	0,662
	1-3		0,252		
TIMI IRA posle pPCI	3	0,000	1,00 ^a	5,019	23,693
	1-2		10,905		
MBG	3	0,000	1,00 ^a	10,533	47,637
	0-2		22,400		
GPIIb/IIIa	Ne	0,003	1,00 ^a	1,404	5,037
	Da		2,660		
PCI failure	Ne	0,000	1,00 ^a	5,019	23,693
	Da		10,905		

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom regresionom analizom posmatranih angiografskih parametara pri čemu je iz analize izostavljena neupešna PCI zbog korelacije sa TIMI IRA posle pPCI (koeficijent korelacije $r=1,0$; Hosmer-Lemeshow test nam je pokazao da je model dobar; $p=0,128$), kao jedini nezavisni prediktor za nastanak remodelovanja leve komore izdvaja se MBG 0-2 (OR 19,03; 95% CI 6,7-53,9; $p<0,0001$) (Tabela 104).

Tabela 104. Multivarijantna analiza angiografskih parametara za nastanak remodelovanja

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
TIMI IRA pre pPCI	3	0,081	1,00 ^a	0,128	1,125
	1-2		0,379		
TIMI IRA posle pPCI	3	0,825	1,00 ^a	0,370	3,482
	1-2		1,135		
MBG	3	0,000	1,00 ^a	6,716	53,917
	0-2		19,030		
GPIIb/IIIa	Ne	0,879	1,00 ^a	0,411	2,140
	Da		0,938		

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Ehokardiografski parametri

U tabeli 105 prikazani su ehokardiografski parametri kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore. Postoje statistički značajne razlike u svim posmatranim parametrima, osim u vrednostima CO i CI.

Tabela 105. Ehokardiografski parametri među posmatranim grupama

	EDV za 20%				T	P
	Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem			
	Prosek	SD	Prosek	SD		
EF (%)	52,57	6,84	41,98	7,52	9,639	0,000
LVIDs (cm)	3,27	0,49	3,57	0,55	3,709	0,000
LVIDd (cm)	5,01	0,49	5,22	0,46	2,737	0,007
IVSd (cm)	1,15	0,12	1,20	0,12	2,591	0,010
PLWd (cm)	1,15	0,12	1,19	0,11	2,496	0,013
ESVLV (ml)	48,22	13,37	68,81	20,90	8,782	0,000
EDVLV (ml)	102,41	23,76	118,17	24,73	4,172	0,000
ESVI (ml/m ²)	24,36	6,76	34,59	10,28	8,705	0,000
EDVI (ml/m ²)	51,58	11,21	59,39	12,21	4,345	0,000
WMSI	1,52	0,29	1,97	0,31	9,631	0,000
SV (ml)	54,18	14,31	49,35	10,72	2,218	0,027
CO (ml/min)	4,13	1,42	4,15	1,01	0,079	0,937
CI (ml/min/BSA)	2,07	0,65	2,10	0,54	0,247	0,805

Univarijantnom logističkom regresionom analizom ehokardiografskih parametara (Tabela 106) za nastanak remodelovanja leve komore, kao statistički značajni univarijantni prediktori nastanka remodelovanja leve komore izdvajaju se svi parametri osim CO i CI.

Tabela 106. Univarijantna regresiona analiza ehokardiografskih parametara za razvoj remodelovanja leve komore

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,000	0,821	0,775	0,870
LVIDs	0,000	3,174	1,673	6,022
LVIDd	0,007	2,495	1,277	4,874
IVSd	0,012	24,064	2,033	284,835
PLWd	0,015	28,317	1,933	414,855
ESVLV	0,000	1,081	1,055	1,108
EDVLV	0,000	1,026	1,013	1,039
ESVI	0,000	1,157	1,104	1,212
EDVI	0,000	1,055	1,028	1,083
WMSI	0,000	83,486	23,649	294,725
SV	0,029	0,973	0,950	0,997
CO	0,937	1,009	0,804	1,266
CI	0,804	1,063	0,654	1,728

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

U multivarijantnoj analizi, zbog jake korelacije između EF i WMSI ($r=-0,994$), između PLWd i IVSd ($r=0,961$), ESVI i ESVLV ($r=0,932$), ESVI i EDVI ($r=0,858$), EDVLV i ESVLV ($r=0,845$), EDVLV i ESVI ($r=0,727$), EDVLV i EDVI ($r=0,875$), EDVI i ESVLV ($r=0,792$), SV i EDVLV ($r=0,749$), u analizu su ubačeni prediktori EF, PLWd, LVIDs, LVIDd, EDVI i SV. Hosmer-Lemeshow test nam je pokazao da je odabrani model dobar ($p=0,867$).

Tabela 107. Multivarijantna analiza ehokardiografskih parametara za nastanak remodelovanja leve komore

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,000	0,793	0,712	0,882
LVIDs	0,981	0,986	0,318	3,062
LVIDd	0,743	1,241	0,341	4,518
PLWd	0,005	125,442	4,146	3.795,673
EDVI	0,332	1,029	0,971	1,090
SV	0,698	1,014	0,946	1,086

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom regresionom analizom ehokardiografskih parametara (Tabele 107 i 108), kao jedini statistički značajan nezavisni prediktor za nastanak remodelovanja leve komore izdvojila se EF (OR 0,784; 95% CI 0,7-0,86; $p<0,0001$).

Tabela 108. Multivarijantna regresiona analiza ehokardiografskih parametara za nastanak remodelovanja leve komore

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,000	0,784	0,708	0,869
LVIDs	0,568	0,734	0,254	2,119
LVIDd	0,352	1,781	0,529	6,003
EDVI	0,781	1,008	0,955	1,064
SV	0,296	1,035	0,971	1,103

Laboratorijske analize

U tabeli 109 prikazani su svi laboratorijski parametri u posmatranim grupama pacijenata, sa i bez remodelovanja leve komore.

Tabela 109. Laboratorijske analize kod pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore

	Remodelovanje leve komore				T	P
	Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem			
	Prosek	SD	Prosek	SD		
pH 0	7,39	0,07	7,38	0,07	0,536	0,593
pO ₂ 0	82,77	17,20	66,54	14,50	6,121	0,000
pCO ₂ 0	36,90	6,32	35,91	6,16	1,102	0,317
HCO ₃ ⁻ 0	22,32	2,84	21,40	2,63	2,057	0,041
BE 0	-2,50	3,23	-3,45	3,08	1,879	0,061
Lac 0	1,90	0,91	2,36	1,16	3,046	0,003
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	0,75	0,03	0,73	0,03	4,437	0,000
AG 0	12,83	5,74	16,69	5,62	4,277	0,000
ŠUK 0	9,13	3,30	10,76	4,49	4570,000*	0,016
Urea 0	6,10	1,68	6,27	1,78	0,631	0,529
Kreatinin 0	90,94	19,57	93,44	21,69	0,794	0,428
Ac. uricum 0	300,29	89,11	320,17	82,18	1,430	0,154
eGFR	76,45	18,30	72,42	17,68	1,402	0,162
Hb 0	146,37	13,85	148,79	12,99	1,117	0,265
Er 0	4,83	0,50	4,94	0,44	1,460	0,145
Le 0	11,28	3,08	12,59	3,27	2,665	0,008
Tr 0	246,99	63,94	235,10	53,82	1,206	0,229
CRP 0	5,30	9,77	6,23	7,50	0,622	0,535
CRP max	39,40	42,92	94,86	57,00	7,694	0,000
NT-proBNP 0	373,23	1.235,50	739,27	1.549,61	4588,000*	0,017
NT-proBNP 24-48h	1.603,18	2.060,45	5.000,15	5.128,17	1822,000*	0,000
CK-MB 0	45,68	55,02	106,63	150,14	4,906	0,000
peak CK-MB	302,89	175,88	468,73	121,44	6,242	0,000
Tnl 0	0,88	3,08	3,33	7,76	3,679	0,000
peak Tnl	17,66	10,68	29,88	0,61	7,911	0,000

* Mann-Whitney U test

U grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore registruju se statistički značajno niže vrednosti pO₂ (p<0,0001), niže vrednosti HCO₃⁻ (p=0,041), niže vrednosti Cl⁻/Na⁺ (p<0,0001),

statistički značajno više vrednosti laktata ($p=0,003$), više vrednosti AG ($p<0,0001$), više vrednosti glikemije na prijemu ($p=0,016$), više vrednosti leukocita na prijemu ($0,008$), više maksimalne vrednosti CRP ($p<0,0001$), više vrednosti CK-MB na prijemu i "peak" CK-MB ($p<0,0001$), više vrednosti TnI na prijemu ($p<0,0001$) i "peak" TnI ($p<0,0001$), kao i više vrednosti NT-proBNP na prijemu ($p=0,017$) i NT-proBNP između 48 i 72h ($p<0,0001$).

Univarijantna binarna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara za predikciju remodelovanja leve komore i univarijantni prediktori remodelovanja prikazani su u tabeli 110.

Tabela 110. Univarijantna logistička regresiona analiza laboratorijskih parametara za razvoj remodelovanja leve komore

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH 0	0,591	0,293	0,003	25,952
pO ₂ 0	0,000	0,927	0,903	0,952
pCO ₂ 0	0,316	0,975	0,928	1,024
HCO ₃ 0	0,042	0,893	0,801	0,996
BE 0	0,063	0,915	0,834	1,005
Lac 0	0,004	1,530	1,148	2,039
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	0,000	0,000	0,000	0,000
AG 0	0,000	1,130	1,064	1,200
ŠUK 0	0,005	1,116	1,034	1,205
Urea 0	0,154	1,003	0,999	1,006
Kreatinin 0	0,427	1,006	0,991	1,021
Ac. uricum 0	0,154	1,003	0,999	1,006
eGFR	0,162	0,988	0,970	1,005
Hb 0	0,265	1,013	0,990	1,037
Er 0	0,146	1,606	0,848	3,040
Le 0	0,009	1,135	1,032	1,249
Tr 0	0,228	0,997	0,992	1,002
CRP 0	0,537	1,009	0,981	1,038
CRP max	0,000	1,019	1,013	1,026
NT-proBNP 0	0,130	1,000	1,000	1,000
NT-proBNP 24-48h	0,000	1,000	1,000	1,001
CK-MB 0	0,000	1,006	1,003	1,010
peak CK-MB	0,000	1,006	1,004	1,009
TnI 0	0,003	1,095	1,032	1,161
peak TnI	0,014	1,681	1,110	2,545

OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Zbog međusobne korelacije parametara Cl⁻/Na⁺ i AG ($r=0,847$), CK-MB i TnI ($r=0,818$), "peak" CK-MB i "peak" Tn I ($r=0,820$), u multivarijantnu analizu se ne uvrštavaju Cl⁻/Na⁺, TnI i "peak" Tn I. Hosmer-Lemeshow test nam je pokazao da je odabrani model dobar ($p=0,427$).

Najjači statistički značajan prediktor remodelovanja leve komore je laktat (OR=1,646; 95% CI (1,015-2,670); $p=0,043$), što nam govori da sa povećanjem vrednosti laktata za jednu

jedinicu mere verovatnoća da pacijent ima remodelovanje leve komore je 1,6 puta veća. Sledeći po jačini, statistički značajni prediktor je AG (OR=1,231; 95% CI (1,065-1,423); p=0,005) (Tabela 111).

Tabela 111. Multivarijantna analiza laboratorijskih parametara za predikciju remodelovanja

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pO ₂ 0	0,000	0,909	0,870	0,950
HCO ₃ ⁻ 0	0,204	1,184	0,912	1,537
Lac0	0,043	1,646	1,015	2,670
AG 0	0,005	1,231	1,065	1,423
ŠUK 0	0,006	1,223	1,060	1,410
Le 0	0,424	1,079	0,896	1,300
CRP max	0,002	1,016	1,006	1,026
NT-proBNP 24-48h	0,007	1,000	1,000	1,000
CK-MB 0	0,002	1,008	1,003	1,013
peak CK-MB	0,011	1,006	1,001	1,011

Acidobazni status

U tabeli 112 prikazan je AB status pacijenata pre pPCI. Metabolička acidoza je definisana za svaki pojedinačni parametar AB statusa. U grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore, pacijenti su statistički značajno češće imali metaboličku acidozu definisanu preko vrednosti laktata >2 (p=0,001), dok u pogledu drugih parametara AB nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore.

Tabela 112. Acidobazni status pacijenata pre pPCI

		Remodelovanje leve komore				Značajnost	
		Bez remodelovanja		Sa remodelovanjem			
		N	%	N	%	χ ²	P
pH 0	≥7,35	194	79,5%	37	77,1%	0,143	0,706
	<7,35	50	20,5%	11	22,9%		
BE 0	≥-3	147	60,2%	25	52,1%	1,104	0,293
	<-3	97	39,8%	23	47,9%		
HCO ₃ 0	≥22	137	56,1%	21	43,8%	2,483	0,115
	<22	107	43,9%	27	56,3%		
AG 0	≤12	95	38,9%	12	25,0%	3,355	0,067
	>12	149	61,1%	36	75,0%		
Cl ⁻ /Na ⁺ 0	≥0,79	33	13,5%	0	0,0%	-	-
	<0,79	211	86,5%	48	100,0%		
Lac 0	≤2	165	67,6%	20	41,7%	11,640	0,001
	>2	79	32,4%	28	58,3%		

Poređenjem parametara AB statusa nakon pPCI, a koji ukazuju na metaboličku acidozu, u grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore, statistički značajno više pacijenata ima BE nakon pPCI <-3 ($p=0,001$), HCO_3^- nakon pPCI <22 ($p=0,027$), AG nakon pPCI >12 ($p<0,0001$) i laktat nakon pPCI >2 ($p<0,0001$) (Tabela 113).

Tabela 113. Acidobazni status pacijenata nakon pPCI

		Remodelovanje leve komore				Značajnost	
		Bez remodelovanjem		Sa remodelovanjem		χ^2	P
		N	%	N	%		
pH nakon	$\geq 7,35$	156	63,9%	28	58,3%	0,540	0,462
pPCI	$< 7,35$	88	36,1%	20	41,7%		
BE nakon	≥ -3	131	53,7%	13	27,1%	11,359	0,001
pPCI	< -3	113	46,3%	35	72,9%		
HCO_3^- nakon pPCI	≥ 22	134	54,9%	18	37,5%	4,876	0,027
	< 22	110	45,1%	30	62,5%		
AZ nakon	≤ 12	104	42,8%	7	14,6%	13,524	0,000
pPCI	> 12	139	57,2%	41	85,4%		
Cl^-/Na^+ nakon pPCI	$\geq 0,79$	25	10,2%	0	0,0%	-	-
	$< 0,79$	219	89,8%	48	100,0%		
Lac nakon	≤ 2	192	78,7%	26	54,2%	12,748	0,000
pPCI	> 2	52	21,3%	22	45,8%		

Univarijantnom logističkom regresionom analizom parametara AB statusa pre pPCI (Tabela 114), kao jedini statistički značajan univarijantni prediktor nastanka remodelovanja leve komore izdvaja se laktat >2 (OR 2,9; 95% CI 1,552-5,509; $p=0,001$).

Tabela 114. Univarijantna regresiona analiza parametara AB pre pPCI na nastanak remodelovanja leve komore

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 0	$\geq 7,35$	0,706	1,00 ^a	0,550	2,421
	$< 7,35$		1,154		
BE 0	≥ -3	0,295	1,00 ^a	0,749	2,596
	< -3		1,394		
HCO_3^- 0	≥ 22	0,117	1,00 ^a	0,882	3,072
	< 22		1,646		
AG 0	≤ 12	0,070	1,00 ^a	0,948	3,860
	> 12		1,913		
Cl^-/Na^+ 0	$\geq 0,79$	-	1,00 ^a	-	-
	$< 0,79$		-		
Lac 0	≤ 2	0,001	1,00 ^a	1,552	5,509
	> 2		2,924		

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Univarijantnom logističkom regresionom analizom parametara AB statusa nakon pPCI (Tabela 115), kao statistički značajni univarijantni prediktori nastanka remodelovanja leve

komore izdvajaju se BE nakon pPCI <-3 (p=0,001), HCO₃⁻ nakon pPCI <22 (p=0,029), AG nakon pPCI >12 (p=0,001) i laktat nakon pPCI >2 (p=0,001).

Tabela 115. Univarijantna regresiona analiza parametara AB nakon pPCI za nastanak remodelovanja leve komore

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
pH nakon pPCI				
BE nakon pPCI				
HCO ₃ ⁻ nakon pPCI				
AG nakon pPCI				
Cl ⁻ /Na ⁺ nakon pPCI				
Lac nakon pPCI				

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom posmatranih parametara (Tabela 116) pri čemu je iz analize isključen HCO₃⁻ zbog korelacije sa BE (r=0,889), kao statistički značajni nezavisni prediktori za nastanak remodelovanja leve komore izdvajaju se AG nakon pPCI >12 (OR 2,929; 95% CI (1,057-8,113); p=0,039) i laktat nakon pPCI >2 (OR 2,193; 95% CI (1,103-4,360); p=0,025). Hosmer-Lemeshow test ukazuje na dobar model; p=0,846.

Tabela 116. Multivarijantna regresiona analiza parametara AB nakon pPCI u predikciji remodelovanja leve komore

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
BE nakon pPCI				
AG nakon pPCI				
Lac nakon pPCI				

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Jači prediktor je AG nakon pPCI, sa OR=2,929, što nam govori da pacijenti sa AG >12 imaju skoro 3 puta veću šansu za remodelovanje leve komore od onih sa AG <12.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom parametara AB statusa 24h od pPCI (Tabela 117), svi parametri AB statusa su statistički značajni univarijantni prediktori nastanka remodelovanja leve komore.

Tabela 117. Univarijantna logistička regresiona analiza parametara AB 24h od pPCI za pojavu remodelovanja

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 24h	$\geq 7,35$	0,045	1,00 ^a		
	$< 7,35$		5,311	1,039	27,153
BE 24h	≥ -3	0,000	1,00 ^a		
	< -3		4,708	2,059	10,765
HCO ₃ ⁻ 24h	≥ 22	0,001	1,00 ^a		
	< 22		3,740	1,764	7,931
AG 24h	≤ 12	0,000	1,00 ^a		
	> 12		3,242	1,719	6,117
Cl ⁻ /Na ⁺ 24h	$\geq 0,79$	0,026	1,00 ^a		
	$< 0,79$		9,821	1,318	73,181
Lac 24h	≤ 2	0,000	1,00 ^a		
	> 2		29,500	9,283	93,745

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom (Tabela 118), kao jedini nezavisni prediktor nastanka remodelovanja leve komore izdvaja se laktat > 2 (OR 20,029; 95% CI (5,374-74,654); $p < 0,0001$). Hosmer-Lemeshow test ukazuje da je model dobar; $p = 0,756$.

Tabela 118. Multivarijantna logistička regresiona analiza parametara AB statusa 24h nakon pPCI za pojavu remodelovanja

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
pH 24h	$\geq 7,35$	0,981	1,00 ^a		
	$< 7,35$		0,973	0,094	10,029
BE 24h	≥ -3	0,511	1,00 ^a		
	< -3		1,964	0,262	14,713
HCO ₃ ⁻ 24h	≥ 22	0,653	1,00 ^a		
	< 22		0,647	0,097	4,327
AG 24h	≤ 12	0,162	1,00 ^a		
	> 12		1,752	0,799	3,841
Cl ⁻ /Na ⁺ 24h	$\geq 0,79$	0,122	1,00 ^a		
	$< 0,79$		5,084	0,646	40,006
Lac 24	≤ 2	0,000	1,00 ^a		
	> 2		20,029	5,374	74,654

^aReferentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

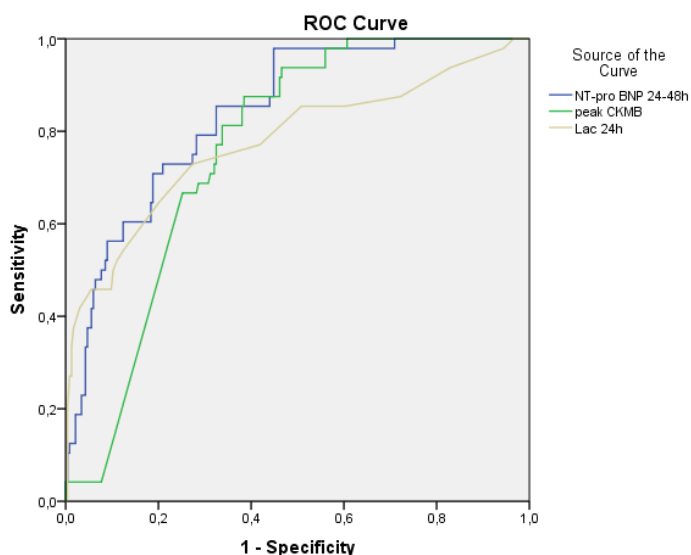
Multivarijantnom analizom poznatih faktora koji doprinose nastanku remodelovanja leve komore (Tabela 119) kao nezavisni prediktori izdvajaju se EF (OR 0,889; 95% CI (0,804-0,983); $p = 0,022$), MBG 0-2 (OR 17,079; 95% CI (3,776-77,255); $p < 0,0001$), laktat 24h (OR 8,2; 95% CI (2,55-26,37); $p < 0,0001$), NT-proBNP 48h-72h od PCI (OR 1,0; 95% CI (1,0-1,0); $p = 0,013$) i

peak CK-MB (OR 1,013; 95% CI (1,007-1,019); $p < 0,0001$). Najjači nezavisni prediktor nastanka remodelovanja leve komore je MBG 0-2. Pacijenti sa MBG 0-2 imaju 17 puta veću šansu za remodelovanje leve komore. Sledeći po značajnosti je laktat 24h, pacijenti sa laktatom >2 mmol/l ima 8,2 puta veću šansu za remodelovanje leve komore. Hosmer-Lemeshov test ovog modela je dobar; $p = 0,708$.

Tabela 119. Multivarijantna analiza laboratorijskih, ehokardiografskih i angiografskih faktora za nastanak remodelovanja

	P	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
EF	0,022	0,889	0,804	0,983
MBG	3	1,00 ^a		
	0-2	17,079	3,776	77,255
Lac 0	0,201	0,598	0,272	1,315
Lac 24h	0,000	8,200	2,550	26,370
AG 0	0,860	1,013	0,881	1,164
AG 24h	0,348	1,071	0,928	1,237
ŠUK 0	0,399	1,079	0,904	1,288
CRP max	0,479	0,995	0,982	1,008
NT-proBNP48-72h	0,013	1,000	1,000	1,001
Peak CK-MB	0,000	1,013	1,007	1,019

^a Referentna vrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval (interval poverenja), p – verovatnoća



Grafikon 8. ROC krive za laboratorijske prediktore remodelovanja

ROC krive za navedene laboratorijske parametre sa površinom ispod krive i "cut off" vrednostima ovih nezavisnih prediktora prikazane su u tabeli 120 i na grafikonu 8. Najjači laboratorijski prediktor remodelovanja leve komore je laktat 24h od pPCI sa OR 8,2 i AUC 0,775. Vrednost laktata >2 mmol/l ima dobru kombinaciju senzitivnosti (72,92%) i specifičnosti (72,5%) u predikciji remodelovanja leve komore.

Tabela 120. Laboratorijski nezavisni prediktori remodelovanja leve komore, AUC i "cut off" vrednosti

Test Result Variable(s)	AUC	p	95% CI		Cut-off	Senzitivnost %	Specifičnost %
			Lower Bound	Upper Bound			
NT-proBNP 48h (pg/ml)	0,841	0,000	0,786	0,895	1570	85,42	67,65
Lac 24 h (mmol/l)	0,775	0,000	0,692	0,858	2	72,92	72,50
Peak CK-MB (U/L)	0,757	0,000	0,700	0,815	361	87,50	61,07

VI DISKUSIJA

1. INTRAHOSPITALNE KOMPLIKACIJE, MORTALITET I JEDNOGODIŠNJI MACE

1.1. Srčana slabost

I pored postignutog velikog napretka u lečenju pacijenata sa STEMI, još uvek 4-12% pacijenata umire tokom hospitalizacije, a još toliko do isteka prve godine od momenta akutnog infarkta miokarda (36). Razvoj mehaničkih komplikacija infarkta sa posledičnom srčanom slabošću i razvojem kardiogenog šoka, kao i kardiogeni šok nastao na bazi teške disfunkcije leve komore, predstavljaju osnovne uzroke intrahospitalnog mortaliteta. Savremene metode lečenja, uvođenje raznih oblika medikamentne i mehaničke cirkulatorne potpore, nisu značajno redukovale mortalitet od kardiogenog šoka, koji i danas iznosi preko 50% (36).

Prema podacima NRMI (*National Registry of Myocardial Infarction*) i GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) registara 13 do 20% pacijenata sa STEMI ima akutnu srčanu slabost na prijemu (97,98). Srčana slabost na prijemu jedan je od najjačih prediktora intrahospitalnog mortaliteta. Vreme ispoljavanja srčane slabosti ima uticaja na prognozu ovih pacijenata. U GRACE registru srčana slabost na prijemu bila je povezana sa značajnim porastom mortaliteta tokom hospitalizacije (12,0% vs. 2,9%; $p < 0,0001$) i šest meseci nakon otpusta (8,5% vs. 2,8%; $p < 0,0001$). Međutim, razvoj srčane slabosti tokom hospitalizacije, povezan je sa još većim intrahospitalnim mortalitetom u odnosu na srčanu slabost pri prijemu (17,8% vs. 12,0%; $p < 0,0001$).

Od 190518 pacijenata u NRMI-2 registru, 36303 (19,1%) pacijenta imalo je srčanu slabost Killip 2 i 3 na prijemu. Rezultati ovog registra ukazuju na činjenicu da srčana slabost na prijemu (OR 1,68; 95% CI 1,62–1,75), ima veću prediktivnu vrednost u odnosu na klasične prediktore intrahospitalnog mortaliteta kao što su starosno doba (OR 1,58; 95% CI 1,55–1,61), DM (OR 1,21; 95% CI 1,17–1,26), prethodni infarkt miokarda (OR 1,04; 95% CI 1,00–1,09) i prethodna srčana slabost (OR 0,92; 95% CI 0,88–0,97).

Lourdes Vicent i sar. (174) su na 1111 pacijenata sa STEMI pokušali da definišu prediktore razvoja Killip klase ≥ 2 koja je procenjavana nakon urađene pPCI (89,2% pacijenata) ili fibrinolitičke terapije (10,8%). Od navedenog broja pacijenata, 230 (20,7%) pacijenata imalo je srčanu slabost Killip klase ≥ 2 nakon reperfuzije. Kao nezavisne prediktore Killip ≥ 2 izdvojili su

stariju životnu dob (OR 2,1; 95% CI 1,4–3,0), ženski pol (OR 1,6; 95% CI 1,1–2,2), DM (OR 1,4; 95% CI 1,0–2,1), prethodnu srčanu slabost (OR 3,2; 95% CI 1,4–7,2), hroničnu bubrežnu insuficijenciju (OR 2,0; 95% CI 1,1–3,6), anemiju (OR 3,0; 95% CI 2,0–4,5), višesudovnu koronarnu bolest (OR 1,6; 95% CI 1,1–2,2), infarkt prednjeg zida (OR 2,4; 95% CI 1,8–3,4), totalno ishemijsko vreme duže od 2h (OR 1,6; 95% CI 1,1–2,4) i TIMI protok <3 (OR 1,8; 95% CI 1,2–2,7). Intrahospitalni mortalitet se povećavao sa povećanjem Killip klase, pa je mortalitet u Killip 1 klasi iznosio 1,5%, u Killip 2 klasi 3,7%, u Killip 3 klasi 16,7%, a u Killip 4 klasi 36,7%.

Međutim, za očekivati je da će pacijenti sa višom Killip klasom, sa preegzistirajućim komorbiditetima, imati i više komplikacija i veći mortalitet. Svi ovi pacijenti shodno kliničkom statusu neminovno zahtevaju intenzivan monitoring od samog prijema. Međutim, veći značaj ima prepoznati one pacijente, koji na prijemu nemaju znake srčane slabosti, a koji će tokom hospitalizacije razviti tešku srčanu slabost u vidu edema pluća ili kardiogenog šoka. Današnje mere zbrinjavanja akutnog infarkta miokarda podrazumevaju na vreme izvedenu pPCI, uglavnom transradijalnim pristupom što čini da se često potcenjuje težina kliničkog statusa pacijenta. Identifikacija onih faktora, koji će kod pacijenta sa Killip 1 ili eventualno Killip 2 klasom srčane slabosti na prijemu moći da izvrše predikciju razvoja intrahospitalnih komplikacija u vidu edema pluća i kardiogenog šoka, kao i ventrikularnih aritmija ima mnogo veći značaj.

Upavo iz ovog razloga, iz našeg istraživanja su isključeni pacijenti sa teškom formom srčane slabosti (Killip 3 i 4) na prijemu. Od 301 pacijenta, 251 (83,4%) pacijent je na prijemu pripadao Killip klasi 1 dok je 50 (16,6%) pacijenata imalo srčanu slabost Killip klase 2. U našem istraživanju, 27 (9%) pacijenata je razvilo neki oblik teške forme srčane slabosti, 17 pacijenata (5,7%) je tokom hospitalizacije razvilo edem pluća, a 10 (3,3%) je razvilo kardiogeni šok. Kada je u pitanju klinička slika po prijemu, u grupi pacijenata koja je kasnije razvila edem pluća ili kardiogeni šok bilo je više pacijenata, koji su po prijemu imali znake blage srčane slabosti Killip 2 klase (74,1% vs. 11%, $p < 0,01$).

Pacijenti koji imaju postinfarktnu srčanu slabost imaju veći mortalitet, ali i morbiditet. U NRMI-2 registru pacijenti sa STEMI i srčanom slabošću imaju značajno veću intrahospitalnu incidenciju reinfarkta (3,0 vs. 2,7%; $p < 0,002$), moždanog udara (2,2 vs. 1,4%; $p < 0,001$), postojane ventrikularne tahikardije/ventrikularne fibrilacije (11,9 vs. 9,0%; $p < 0,001$) i srčanog zastoja (8,3 vs. 4,4%, $p < 0,001$) u poređenju sa pacijentima bez srčane slabosti (99).

Nekoliko studija je nastojalo da ispita uticaj akutne srčane slabosti (ASS) u zavisnosti od vremena nastanka, iako su ASS na prijemu i tokom hospitalizacije bazirane na različitim patofiziološkim mehanizmima (175). U opservacionoj studiji ORBI registra ("*Observatoire Régional Breton sur l'Infarctus*"-ORBI), od 6282 pacijenta sa STEMI, koji su tretirani putem pPCI, ASS je imalo 1328 pacijenata (21,1%), od čega 739 na prijemu (11,7%) i 589 (9,4%) tokom hospitalizacije. ASS bila je u korelaciji sa značajno većim intrahospitalnim mortalitetom (19,9% vs. 0,8%, $p < 0,001$). Multivarijantnom analizom ASS bila je nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta (HR=3,852; 95% CI 2,303–6,442; $p < 0,001$) bez razlike u odnosu na vreme javljanja ASS (HR=0,947; 95% CI 0,638–1,372; $p = 0,767$) (177). Zaključci ove opservacione studije bili su slični sa zaključcima Consuegra-Sánchez i sar. (177), ali kontradiktorni prethodnim studijama koje ukazuju na veću stopu mortaliteta u grupi pacijenata sa ASS koja se razvila u toku hospitalizacije (97,98).

U našem istraživanju, posebno su razmatrani laboratorijski, ehokardiografski i angiografski parametri, koji bi mogli ukazati na razvoj teške forme srčane slabosti (edem pluća i kardiogeni šok) kod pacijenata sa nekomplikovanim STEMI.

U grupi pacijenata, koji su razvili tešku formu srčane slabosti, odnosno edem pluća/kardiogeni šok (EP/KŠ), pacijenti su bili statistički značajno stariji (64% vs. 58,56; $p = 0,013$) i dominantno ženskog pola ($p = 0,014$). U odnosu na lokalizaciju infarkta miokarda, u grupi koja je razvila EP/KŠ znatno češće je bila zastupljena LAD kao IRA ($p < 0,0001$).

Od ehokardiografskih parametara u multivarijantnoj regresionoj analizi, kao nezavisni prediktori nastanka EP/KŠ izdvojili su se ESVI (OR=1,19; 95% CI 1,0-1,3; $p = 0,002$;) i SV (OR 0,899; 95%CI 0,82-0,97; $p = 0,013$). Jači prediktor je ESVI sa OR=1,193, što znači da sa povećanjem ESVI za jednu jedinicu mere šansa da pacijent razvije EP/KŠ je skoro 1,2 puta veća.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom angiografskih parametara kao statistički značajni prediktori razvoja EP/KŠ izdvojili su se TIMI IRA 1-2 posle pPCI, MBG 0-2, primena GPIIb/IIIa inhibitora i neuspešna PCI.

Multivarijantnom regresionom analizom angiografskih parametara, kao jedini nezavisni prediktor razvoja EP/KŠ izdvojio se MBG (OR 20,978; 95% CI (5,949-73,971); $p < 0,0001$). Navedeni podaci govore da pacijenti sa MBG 0-2 imaju 20 puta veću šansu za akutnu srčanu slabost, edem pluća ili kardiogeni šok u odnosu na pacijente sa MBG 3.

Jasno je da će pacijenti sa STEMI anteriorne regije i lošijim TIMI protokom kao i nižim MBG imati veću učestalost srčane slabosti i lošije kratkoročne i dugoročne ishode. Morishima *et al.* (178) je na 120 bolesnika sa prvim STEMI nakon uspešne pPCI, dokazao da pacijenti sa nižim MBG i "no-reflow" fenomenom, imaju veću učestalost srčane slabosti i remodelovanja leve komore ($p < 0,0001$), kao i veći mortalitet ($p = 0,002$) u odnosu na pacijente bez "no reflow" fenomena.

Osim ehokardiografskih i angiografskih parametara, značajnu ulogu imaju laboratorijski, lako dostupni parametri koji mogu ukazati na razvoj komplikacija kod naizgled klinički stabilnih pacijenata.

U našem istraživanju, pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili EP/KŠ imali su statistički značajno više vrednosti glikemije na prijemu ($p = 0,008$), niže vrednosti eGFR na prijemu ($p = 0,014$), više vrednosti CRP na prijemu ($p < 0,0001$), kao i više vrednosti NT-proBNP na prijemu ($p < 0,0001$) u odnosu na grupu pacijenata koja nije imala EP/KŠ. Multivarijantnom analizom laboratorijskih parametara na prijemu, kao nezavisni prediktori nastanka EP/KŠ, neposredno posle laktata, izdvojili su se NT-proBNP (OR 1,0; 95% CI 1,000-1,001; $p = 0,003$) i CRP (OR 1,052; 95% CI 1,022-1,082; $p < 0,001$).

Iako u našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u pogledu DM kao faktora rizika, vrednosti glikemije na prijemu bile su više kod pacijenata koji su tokom hospitalizacije imali EP/KŠ. David *et al.* (124), kao i Hoebbers *et al.* (125) su pokazali da je upravo hiperglikemija, ali ne i DM, u vezi sa kratkoročno lošijim ishodom pacijenata sa STEMI lečenih pPCI.

Osim dobro poznatih i ispitivanih laboratorijskih prediktora kratkoročnog i dugoročnog ishoda kao što su NT-proBNP, CRP i TnI, gasne analize arterijske krvi, jednostavne za izvođenje, omogućavaju uvid u acidobazni status pacijenata i sa velikom preciznošću mogu da ukažu na visokorizičnog pacijenta, čak i uslovima kada to hemodinamski parametri ne pokazuju.

Lazeri *et al.* (155) su kod 257 pacijenata sa nekomplikovanim STEMI ispitivali povezanost tkivne acidoze mereno putem AB statusa na pojavu intrahospitalnih komplikacija, pri čemu su posmatrali zbirno pojavu akutnog edema pluća i aritmija. Multivarijantnom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori intrahospitalnih komplikacija (edem pluća i aritmije) izdvojili su se BE (OR 1,47; 95% CI 1,04–2,10; $p = 0,031$) i Cl^-/Na^+ odnos (OR 1,85; 95% CI 1,05–3,27; $p = 0,035$) pri čemu jaču predikciju ima Cl^-/Na^+ odnos.

U našem istraživanju, zasebno smo posmatrali pojavu edema pluća i VA tokom hospitalizacije. Kao nezavisni prediktori u multivarijantnoj regresionoj analizi za nastanak EP/KŠ izdvojili su se laktat >2 (OR 4,514; 95% CI 1,807-11,276; $p=0,001$) i $\text{HCO}_3^- <22$ (OR 2,661; 95% CI 1,058-6,691; $p=0,038$). Pacijenti koji imaju laktat >2 mmol/l imaju 4,5 puta veću šansu za nastanak EP/KŠ. Posmatrano nakon pPCI procedure, multivarijantnom regresionom analizom, dva prediktora, $\text{BE} <-3$ (OR 4,96; 95% CI 1,094-22,488; $p=0,038$) i laktat >2 (OR 3,003; 95% CI 1,274-7,081; $p=0,012$) izdvojili su se kao nezavisni prediktori pojave EP/KŠ.

Multivarijantnom analizom svih laboratorijskih parametara na prijemu, kao najjači statistički značajan prediktor EP/KŠ izdvojio se laktat sa OR=1,808, što nam govori da sa povećanjem vrednosti laktata za jednu jedinicu mere verovatnoća da pacijent ima EP/KŠ je 1,8 puta veća. Na osnovu analize ROC krive pokazano je da "cut off" vrednost laktata > 2 mmol/l ima dobru kombinaciju senzitivnosti (73,1%) i specifičnosti (66,4%) u predikciji razvoja EP/KŠ.

Dosadašnja ispitivanja, kao i rezultati našeg istraživanja, ukazuju da gasne analize arterijske krvi mogu sa velikom preciznošću identifikovati visokorizične pacijente, čak i uslovima kada to hemodinamski parametri ne pokazuju.

1.2. Ventrikularne aritmije

Osim srčane slabosti, ventrikularne aritmije (VA) su česte u prvim satima STEMI i predstavljaju važan prognostički faktor (100). Incidenca iznenadne srčane smrti, uzrokovane postojanom VT ili VF u prehospitalnoj fazi je i dalje visoka. U proseku 6-8% pacijenata će u ranoj fazi infarkta razviti VT, najčešće polimorfnu, brzu VT, koja degeneriše u VF ili će se inicijalno manifestovati kao VF (101). Prognostička uloga VT/VF nastale u prvih 48h od STEMI i dalje je predmet rasprave. Dostupni podaci sugerišu da ovi pacijenti imaju povišeni 30-dnevni mortalitet, ali ne i dugoročni rizik od razvoja aritmija (103).

Rana reperfuzija smanjuje rizik od ventrikularnih aritmija jer je ishemija osnovni trigger poremećaja ritma. U isto vreme, sa uspostavljanjem koronarnog protoka mogu se javiti VT i VF kada ih nazivamo reperfuzione aritmije. Značaj reperfuzionih ventrikularnih aritmija kao prediktora VF je pod znakom pitanja. Ukoliko se jave nakon rane faze infarkta, odnosno nakon 48h od infarkta, a nisu uzrokovane rekurentnom ishemijom (trombozom stenta ili novim koronarnim događajem) predstavljaju prediktor loše prognoze i zahtevaju razmatranje

implantacije ICD u cilju sekundarne prevencije prema aktuelnom vodiču Evropskog udruženja kardiologa (104). Prognostički značaj ventrikularnih aritmija nakon pPCI ispitan je u HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) studiji na uzorku od 3602 pacijenta, u kojoj je 181 (5,2%) pacijent imao VA pri čemu se 85% svih VA javilo u prvih 48h. Zaključili su da pojava VT i VF nakon pPCI nema uticaja na jednomesečni (2,6% vs. 2,2%; $p=0,75$), trogodišnji moratalitet (3,9% vs. 2,3%; $p=0,27$) ili pojavu MACE-a (22% vs. 17%; $p=0,12$) (105). Ovi rezultati su slični rezultatima PAMI studije (179), ali su opozitni rezultatima prethodno sprovedene APEX-AMI studije koja je uključila 5745 STEMI pacijenata kojima je rađena pPCI, a kod kojih su VA registrovane u 329 (5,7%) pacijenata od kojih se 90% VA javilo u prvih 48h. Zaključeno je da je 30-dnevni mortalitet bio statistički značajno viši kod pacijenata koji su imali VA u odnosu na pacijente koji nisu imali VA (22,5% vs. 2,9%; $p<0,01$), kao i da je 90-dnevni mortalitet bio statistički značajno viši kod pacijenata koji su imali VA u odnosu na pacijente koji nisu imali VA (23,2% vs. 3,6%; $p<0,001$) (47). Ove dve studije sa jedne strane imaju velike sličnosti jer se najveći broj VA u obe studije javio u prvih 48h. Isto tako, iznenadna srčana smrt činila je 1/2 ukupnog mortaliteta. Međutim, nezanemarljive razlike u mortalitetu, mogle bi se objasniti strožijom selekcijom pacijenata u APEX-AMI studiji koja je uključila pacijente sa STEMI anteriorne regije i visokorizične STEMI inferiorne regije tako da je udeo STEMI anteriorne regije u APEX-AMI studiji iznosio 66% u odnosu na 43% u HORIZONS-AMI studiji.

U našem istraživanju, u posmatranom uzorku pacijenata, 54 (17,9%) pacijenta je tokom hospitalizacije imalo neki oblik ventrikularne aritmije, 50 (16,6%) pacijenata je imalo VT, a 4 (1,3%) pacijenta je imalo VF. Registrovan je znatno veći procenat VA u našem istraživanju, u odnosu na HORIZONS-AMI i APEX-AMI studiju. Jedan od razloga je strožiji uključujući kriterijum u prethodnim studijama koji su uključili samo postojanu VT (širokokompleksna tahikardija brzine $>100/\text{min}$, trajanja ≥ 30 sekundi ili koja zahteva terminaciju kardioverzijom), dok je u našem istraživanju uključena i nepostojana VT (trajanja manje od 30s), a drugi razlog je intenzivniji monitoring naših pacijenata što je omogućeno sprovođenjem studije u jednom centru i na manjem uzorku pacijenata.

Još veći broj VA zabeležili su Majidi i sar. (107) koji su učestalost pojave VA ispitali tako što su kod 157 pacijenata sa STEMI anteriorne regije, neposredno nakon urađene pPCI i uspostavljanja TIMI 3 protoka, postavili 24h Holter EKG. Zabeležili su da je 99% pacijenata

imalo neki oblik VA, od čega je 97 (62%) pacijenata imalo VA (definisano kao više od 3 VES u nizu) za vreme ili neposredno nakon reperfuzije. Kao i u našem istraživanju, Majidi i sar. su uključili kako postojanu, tako i nepostojanu VT. Najveća učestalost od 72% bila je u prvih 20 minuta od reperfuzije sa medijanom od 4 minute, a medijana trajanja VA iznosila je 105 minuta. Pacijenti sa većim brojem i učestalošću VA imali su veću apsolutnu vrednost elevacije ST segmenta i češće porast ST elevacije neposredno nakon pPCI. U našem istraživanju, pacijenti koji su imali VA imali su statistički značajno veće vrednosti elevacije ST segmenta na prijemu ($5,9\pm 3,4$ vs. $4,9\pm 3,0$; $p=0,038$) u odnosu na grupu pacijenata bez VT/VF.

U HORIZONS-AMI studiji, pacijenti koji su imali postproceduralnu VT/VF češće su bili muškarci, češće su imali srčanu slabost po prijemu (Killip>1), niže vrednosti sistolnog pritiska, ali i manju prevalencu hipertenzije i DM (105). U našem istraživanju, nije bilo statistički značajne razlike kada je u pitanju polna ($p=0,965$) i starosna struktura ($p=0,837$) pacijenata. Pacijenti kod kojih je zabeležena VT/VF su statistički značajno češće imali znake srčane slabosti Killip 2 na prijemu u odnosu na grupu pacijenata koja nije imala VA (25,9% vs. 14,6%; $p=0,042$). Slično pomenutoj studiji, u našem istraživanju, pacijenti koji su tokom hospitalizacije razvili VT/VF imali su niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska na prijemu ($p<0,0001$) i niže vrednosti dijastolnog pritiska na prijemu ($p=0,041$) dok u pogledu drugih parametara nije bilo razlike u odnosu na grupu pacijenata koja nije razvila VT/VF. Iako je u našem istraživanju zabeležena manja prevalenca DM kod pacijenata koji su imali VA, nije bilo statistički značajne razlike. Pacijenti koji su tokom hospitalizacije imali VT/VF statistički značajno više su imali zastupljenu HLP kao faktor rizika ($p=0,023$) dok u pogledu drugih faktora rizika nije bilo statistički značajne razlike.

Poređenjem ishemijskih vremena, iako je "door to balloon" vreme bilo kraće u grupi koja je imala VA, nije bilo statistički značajne razlike ($50,91\pm 12,3$ vs. $55,87\pm 23,5$; $p=0,436$). Statistički značajna razlika postoji u pogledu totalnog ishemijskog vremena (203,13min vs. 268,34min; $p=0,015$) što ukazuje na veliko prehospitarno odlaganje, dominantno kao posledicu kasnog prijavljivanja tegoba od strane pacijenta, kao i na sistemsko odlaganje. Ovakvo kašnjenje je svakako van okvira preporučenih 120-180 minuta, koliko je optimalno da se spreči veće miokardno oštećenje i ograniči veličina infarkta.

Istraživanje Timmer i sar. (106) pokazalo je da su TIMI 0-1 protok pre pPCI, godine <70 i veličina infarkta takođe povezani sa pojavom VT.

Za razliku od studije Timmer i sar., u našem istraživanju nije bilo razlike kada je u pitanju TIMI 0-1 protok pre pPCI u grupi sa i bez VA. Međutim, u našem istraživanju posmatran je izolovano TIMI 0 protok u odnosu na TIMI 1-3 protok iz razloga što bi TIMI 1 protok mogao da imitira prekonicioniranje i da utiče na vrednost AB statusa, koji je osnova našeg istraživanja. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu bilo kog angiografskog parametra, kako TIMI protoka pre, posle pPCI, MBG i prisustva višesudovne koronarne bolesti ($p>0,05$). Slično našim rezultatima, ni u HORIZONS-AMI studiji nije bilo statistički značajne razlike kada je u pitanju finalni TIMI 3 protok među posmatranim grupama sa i bez VA (105).

Prema različitim literalnim podacima, incidenca VA je direktno proporcionalna veličini infarkta i obrnuto proporcionalna EF leve komore. Slično akutnoj srčanoj slabosti, osnovni faktori povezani sa pojavom ventrikularnih aritmija su ekstenzivnost infarkta, redukcija funkcije leve komore, remodelovanje i formiranje ventrikularne aneurizme (108-110).

Ukoliko izuzmemo ehokardiografiju i druge mnogo senzitivnije i specifičnije "imaging" metode za procenu veličine infarkta i miokardnog oštećenja, najjednostavnije i daleko najčešće korišćene metode su veličina elevacije ST segmenta i porast biomarkera nekroze miokarda. U našem istraživanju, pacijenti koji su imali VT/VF imali su statistički značajno veće vrednosti ST segmenta na prijemu (5,9mm vs. 4,9mm; $p=0,038$) u odnosu na pacijente koji nisu imali VT/VF. Univarijantnom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori nastanka VT/VF pored parametara AB statusa, izdvojili su se i CK-MB ($p=0,033$) i Tn I ($p=0,025$) na prijemu, dok se multivarijantnom regresionom analizom laboratorijskih parametara pored AG izdvojio CK-MB (OR 0,987; 95% CI 0,974-1,000; $p=0,045$).

Na značaj veličine infarkta i EF leve komore ukazale su i studije kao što su MADIT (111) SCD-HeFT (112), koje su pokazale da će najveću korist od implantacije ICD u prevenciji iznenadne srčane smrti od VA imati pacijenti sa $EF<35\%$. Međutim, jedan skroman broj pacijenata će nakon STEMI doživeti srčani zastoj i sa EF većom od 35% (113).

U našem istraživanju, u pogledu ehokardiografskih parametara, nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata koji su imali VA i grupe pacijenata koji nisu imali VA ($p>0,05$).

Takođe, iako je univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom izdvojen CK-MB na prijemu kao nezavisni prediktor nastanka VT/VF, u pogledu veličine infarkta, koja je procenjena putem AUC za CK-MB, nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata

koja je imala VT/VF i koja nije imala VT/VF ($p=0,226$). Objašnjenje za ova odstupanja od literarnih navoda, kada je u pitanju veličina infarkta i pojava VA, leži u posmatranom uzorku pacijenta i jasnim kriterijumima za uključenje (prvi infarkt i tegobe unutar 12h od pPCI) i kriterijumima za isključenje (prisustvo Killip 3 i 4 na prijemu, raniji infarkt miokarda, ranija revaskularizacija, eGFR ispod 30 ml/min) iz studije. Zbog ovakvog homogenog uzorka pacijenata, zabeležen je i srazmeran mortalitet i jednogodišnji MACE.

Kao posledica okluzije koronarne arterije i ishemije, zbog anaerobne glikolize i produkcije laktata dolazi do snižavanja intracelularnog pH i nastanka acidoze. Kao posledica nagomilavanja H^+ jona, a u cilju njihove eliminacije aktivira se Na^+-H^+ izmenjivač što dovodi do nagomilavanja intracelularnog Na^+ koji kaskadno aktivira $2Na^+-Ca^{2+}$ jonsku pumpu što na kraju rezultuje nagomilavanjem intracelularnog Ca^{2+} . Sa uspostavljanjem protoka, putem više sinergističkih činilaca dolazi do još veće produkcije intracelularnog Ca^{2+} i prepunjenosti miocita što može rezultovati razvojem reperfuzionih aritmija.

Nedavno istraživanje Kapur i sar. (180), pokazalo je, na eksperimentalnom modelu, da veštački indukovana acidoza dovodi do povećanja nivoa dijastolnog intracelularnog Ca^{2+} , dovodeći do tranzitornog intracelularnog alternansa Ca^{2+} i alternansa T talasa koji je procenjivan putem repolarizacionih promena na EKG-u kod pacova. Ova uska povezanost između Ca^{2+} alternansa i alternansa T talasa može biti odgovorna za indukciju proaritmogenog stanja i niži prag za pojavu VA kod pacijenata sa akutnom miokardnom ishemijom. Isti istraživači su dokazali da ponavljane epizode ishemije ili acidoze umanjuju šansu za Ca^{2+} tranzitorni alternans i nastanak repolarizacionog alternansa što bi ukazalo da ishemijsko prekonicioniranje može umanjiti Ca^{2+} posredovanu repolarizaciju i pojavu proaritmogenog stanja.

Kako značajnu ulogu u određivanju definitivne veličine infarkta i nastanku VA imaju miokardna ishemija i miokardno reperfuziono oštećenje, značajno je uporediti acidobazni status pre reperfuzije i nakon reperfuzije.

Nagai i sar. (181) su nastojali da istraže uticaj sistemske acidoze kod 157 pacijenata sa STEMI na pojavu VA. Sistemske acidoze su definisali kao $pH < 7,4$, a u posmatranom uzorku 53 (34%) pacijenta je imalo acidozu. Pacijenti sa acidozom imali su veću incidencu VT/VF (26% vs. 4%; $p < 0,0001$), naročito u prvih 48 h nakon STEMI (23% vs 3%; $p = 0,0002$), u odnosu na pacijente bez acidoze.

U našem istraživanju, u posmatranoj grupi pacijenata acidoza je procenjivana za svaki pojedinačni parametar AB statusa. Metaboličku acidozu posmatrano kao pH <7,35 imalo je 14 (25,9 %) pacijenata sa VT/VF, BE<-3 imalo je 35 (64,8 %) pacijenata sa VT/VF, HCO₃⁻ <22 imalo je 42 (77,8%) pacijenata sa VT/VF, a AG >12 imalo je 48 (88,9%) pacijenata sa VT/VF.

Multivarijantnom regresionom analizom AB statusa pre pPCI, kao nezavisni prediktor pojave VT/VF izdvojio se AG >12 (OR 3,975; 95% CI 1,53-10,297; p=0,004), što nam govori da će pacijenti koji imaju AG >12 pre pPCI imati skoro 4 puta veću šansu da imaju VT/VF u odnosu na pacijente kod kojih je AG<12.

Lazeri i sar. (155) su kod 257 pacijenata sa nekomplikovanim STEMI ispitivali povezanost tkivne acidoze mereno putem AB statusa na pojavu intrahospitalnih komplikacija, pri čemu su posmatrali zbirno pojavu akutnog edema pluća i aritmija. Multivarijantnom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori intrahospitalnih komplikacija (edem pluća i aritmije) izdvojili su se BE (OR 1,47; 95% CI 1,04–2,10; p=0,031) i Cl⁻/Na⁺ odnos (OR 1,85 (95% CI 1,05–3,27; p=0,035) pri čemu jaču predikciju ima Cl⁻/Na⁺ odnos.

U našem istraživanju, nezavisni prediktor za pojavu VA je AG>12 (OR 3,975; 95% CI 1,53-10,297; p=0,004), pri čemu je izolovano posmatran nastanak VA, a posebno pojava srčane slabosti tokom hospitalizacije. Kako odnos Cl⁻/Na⁺ i AG koreliraju (smanjenje Cl⁻/Na⁺ uzrokuje povećanje AG), rezultati ove dve studije se mogu komparirati.

Takođe, za razliku od studije Lazeri i sar., vodeći se činjenicom da reperfuzija ima doprinoseću ulogu u dodatnom miokardnom oštećenju i u definitivnoj veličini infarkta, pokušali smo da utvrdimo i predikciju AB statusa koji je rađen nakon pPCI na pojavu VA, tačnije, da li reperfuziono oštećenje dovodi do veće tkivne acidoze što bi moglo uzrokovati pojavu VA. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori AB statusa nakon pPCI za nastanak VT/VF izdvojili su se BE<-3 (OR 3,027; 95% CI 1,163-7,880; p=0,023) i AG >12 (OR 4,137; 95% CI 1,224-13,983; p=0,022). Pacijenti koji u gasnim analizama arterijske krvi nakon pPCI imaju AG>12 mmol/l, imaće četiri puta veću šansu za nastanak VA, a pacijenti sa BE<-3 mmol/l imaće tri puta veću šansu za nastanak VA što u kliničkom radu može implicirati da ovi pacijenti zahtevaju intenzivniji EKG monitoring.

Na uzorku od 445 konsekutivnih STEMI pacijenata, Lazzeri i sar. (156) pratili su uticaj BE, laktata i AG na pojavu intrahospitalnog mortaliteta i intrahospitalnih komplikacija (edem pluća i aritmije). Multivarijantnom regresionom analizom, pokazali su da su godine (OR 1,05;

95% CI 1,02–1,10; $p=0,006$), eGFR (OR 0,98; 95% CI 0,96–0,99; $p=0,010$), Tn I (OR 1,006; 95% CI 1,004–1,008; $p<0,001$) i BE (OR 0,90; 95% CI 0,82–0,99; $p=0,038$) nezavisni prediktori intrahospitalnog mortaliteta, a EF leve komore (OR 0,95; 95% CI 0,91–0,98; $p=0,005$) i laktat (OR 1,31; 95% CI 1,10–1,57; $p=0,003$) nezavisni prediktori intrahospitalnih komplikacija.

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom laboratorijskih parametara na prijemu, kao nezavisni prediktori nastanka VT/VF u našem uzorku pacijenata, izdvojili su se AG (OR 1,145; 95% CI 1,053–1,246; $p=0,002$) i CK-MB (OR 0,987; 95% CI: 0,974–1,000; $p=0,045$).

S obzirom da su u našem istraživanju isključeni pacijenti sa Killip 3 i 4 klasom na prijemu, intrahospitalni mortalitet je nizak i iznosi 2,3% tako da se egzaktna statistička analiza nije mogla izvesti. Takođe, zasebno smo posmatrali pojavu edema pluća i VA tokom hospitalizacije. Kao nezavisni prediktori za nastanak EP/KŠ, u multivarijantnoj regresionoj analizi, izdvojili su se laktat >2 (OR 4,514; 95% CI 1,807–11,276; $p=0,001$) i HCO $_3^- <22$ (OR 2,661; 95% CI 1,058–6,691; $p=0,038$). Pacijenti koji imaju laktat >2 mmol/l imaju 4,5 puta veću šansu za nastanak EP/KŠ. Posmatrano nakon pPCI procedure, multivarijantnom regresionom analizom, dva prediktora, BE <-3 (OR 4,96; 95% CI 1,094–22,488; $p=0,038$) i laktat >2 (OR 3,003; 95% CI 1,274–7,081; $p=0,012$) su se izdvojili kao nezavisni prediktori pojave EP/KŠ. Od ehokardiografskih parametara u multivarijantnoj regresionoj analizi kao nezavisni prediktor nastanka EP/KŠ izdvojili su se ESVI (OR 1,193; 95% CI 1,066–1,366; $p=0,002$) i SV (OR 0,899; 95% CI 0,826–0,978; $p=0,013$). Jači prediktor je ESVI sa OR=1,193, što znači da sa povećanjem ESVI za jednu jedinicu mere šansa da pacijent razvije EP/KŠ je skoro 1,2 puta veća. Kada ovako posmatramo rezultati našeg istraživanja i istraživanja Lazzeri i sar. se mogu komparirati.

U odnosu na činjenicu da će na preživljavanje pacijenata sa STEMI najviše uticati veličina infarkta, remodelovanje leve komore i rani razvoj srčane slabosti i VA, veliki napori su uloženi da se identifikuju pacijenti sa rizikom za razvoj neželjenih događaja.

1.3. Mortalitet i MACE

Prema vodiču Evropskog udruženja kardiologa, prediktore intrahospitalnog mortaliteta pacijenata sa STEMI predstavljaju starija životna dob, viša SF na prijemu, Killip klasa > 1 na

prijemu, infarkt miokarda anteriorne regije, prethodni infarkt miokarda, povišena vrednost serumskog kreatinina, istorija srčane slabosti i periferna arterijska bolest (36).

Od 301 pacijenta koji je uključen u naše istraživanje, 7 pacijenata je umrlo tokom hospitalnog lečenja, što čini intahospitalni mortalitet od 2,3%. Deskriptivnom analizom zapažamo da je u grupi umrlih pacijenata bilo znatno više žena u odnosu na grupu preživelih (71,4% vs. 28,6%), pacijenti su bili starije životne dobi ($72,7 \pm 8,2$ godine vs. $58,8 \pm 10,8$ godina), češće su imali srčanu slabost Killip 2 na prijemu (57,1% vs. 15,6%) i duže totalno ishemijsko vreme ($339,6 \pm 103$ min. vs. $254,7 \pm 141$ min.). Kao IRA, LAD je bila zastupljena u 57,1% slučajeva umrlih pacijenata, TIMI 0-2 nakon intervencije je u grupi umrlih bio prisutan kod 42,9% pacijenata u odnosu na grupu preživelih gde je TIMI 0-2 nakon intervencije bio zastupljen kod 12,6% pacijenata. Vrednosti NT-proBNP na prijemu bile su veće u grupi pacijenata sa smrtnim ishodom (1755 vs. 472 pg/ml), kao i vrednosti laktata (2,9 vs. 1,9). Niže vrednosti EF su zabeležene u grupi pacijenata sa smrtnim ishodom (41,5% vs 50,7%). Zbog malog broja preminulih pacijenata tokom hospitalizacije, a što je u skladu sa populacijom pacijenata koja je uključena u studiju, adekvatna statistička analiza nije mogla biti urađena.

U posmatranom uzorku, 36 (12%) pacijenata je imalo neki od velikih neželjenih kardijalnih događaja (MACE) unutar godinu dana, rehospitalizaciju zbog srčane slabosti, reinfarkt miokarda, revaskularizaciju ciljne arterije ili mortalitet. Jednogodišnji mortalitet je iznosio 3,7%.

Nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata koja je imala neki od velikih neželjenih kardijalnih događaja (MACE) u odnosu na grupu koja nije imala MACE u pogledu polne ($p=0,772$) i starosne strukture ($p=0,075$). Nije bilo statistički značajne razlike ni u pogledu faktora rizika ($p>0,05$).

U pogledu prisustva srčane slabosti Killip 2 na prijemu, statistički značajno više pacijenata, koji su imali jednogodišnji MACE, na prijemu su bili sa početnim znacima srčane slabosti Killip klase 2 ($p<0,0001$) u odnosu na pacijente bez MACE. Ova zapažanja su u skladu sa svim dosadašnjim istraživanjima koja ukazuju da je srčana slabost na prijemu značajan prediktor intrahospitalnih komplikacija. Prema GRACE registru (98), osim intrahospitalnog, i šestomesečni mortalitet je kod pacijenata koji su na prijemu imali srčanu slabost bio znatno veći u odnosu na pacijente koji nisu imali znake srčane slabosti na prijemu (8,5% vs. 2,8%; $p<0,0001$).

Pacijenti sa jednogodišnjim MACE-om imali su statistički značajno više vrednosti šok indeksa ($p=0,019$), više vrednosti SF ($p=0,001$), RF na prijemu ($p<0,0001$), kao i statistički

značajno niže vrednosti Jung varijable ($p=0,025$) u odnosu na pacijente koji nisu imali MACE.

Prema rezultatima GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) studije, na uzorku od preko 40000 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, značajni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta, pored standardnih faktora rizika, uznapredovale životne dobi i manje telesne težine, bili su infarkt miokarda prednjeg zida, viša Killip klasa na prijemu, hipotenzija, tahikardija, niža istisna frakcija leve komore i širina QRS kompleksa preko 125ms (182).

Da značajne prediktore mortaliteta kod pacijenata sa STEMI predstavljaju hemodinamski parametri, pre svega hipotenzija i tahikardija, govori i Jung varijabla (JV), nazvana po autoru, a koja predstavlja međuodnos sistemskog krvnog pritiska i proizvoda srčane frekvence i životnog doba. Godine 2001. pokazano je da ova varijabla predstavlja nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta kod pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolizom, sa "cut off" vrednošću od 2,08 (162). Pacijenti sa nižom vrednošću JV od 2,08 imaju signifikantno veći mortalitet.

U pogledu angiografskih parametara, u grupi pacijenata koji su imali MACE, statistički značajno češće je bio prisutan TIMI 1-2 protok nakon pPCI ($p=0,01$), značajno češće je ordiniran GPIIb/IIIa inhibitor ($p=0,001$), MBG je statistički značajno češće bio 0-2 ($p<0,0001$) i statistički značajno češće je bila zastupljena dvosudovna ili trosudovna koronarna bolest ($p=0,003$), u odnosu na grupu pacijenata koja nije imala MACE. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom angiografskih parametara, kao jedini statistički značajan nezavisni prediktor razvoja MACE, izdvojio se MBG 0-2 (OR 3,1; 95% CI 1,071-9,158; $p=0,037$). Pacijenti sa MBG 0-2 imaju tri puta veće šanse za nastanak jednogodišnjeg MACE u odnosu na pacijente sa MBG 3.

Stone i sar. (183) su pre skoro dve decenije ispitivali uticaj MBG na preživljavanje pacijenata sa STEMI i ustanovili su snažnu povezanost između MBG nakon primarne ili spašavajuće PCI i stope preživljavanja. Jednogodišnji mortalitet je kod pacijenata sa normalnim MBG iznosilo 6,8%, kod pacijenata sa sniženim MBG 13,2%, a kod pacijenata sa odsutnim MBG jednogodišnji mortalitet je iznosio 18,3%.

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom laboratorijskih parametara, kao nezavisni prediktori pojave jednogodišnjeg MACE izdvojili su se AG na prijemu ($p=0,015$), broj leukocita na prijemu ($p=0,036$) i NT-proBNP na prijemu ($p=0,041$). Najjači statistički značajni prediktor razvoja MACE je vrednost leukocita na prijemu (OR 1,135; 95% CI 1,009-1,277; $p=0,036$). Vrednost leukocita na prijemu sa "cut off" vrednošću $>10,6 \times 10^9/l$ (senzitivnost 77,78%

i specifičnost 47,14%) najjači je nezavisni prediktor MACE, a zatim sledi AG na prijemu sa "cut off" vrednošću $>13,5$ mmol/l (senzitivnost 69,44% i specifičnost 49,06%).

Tabor JR i sar. (184) su kod 85 pacijenata nastojali da uporede inflamatorni odgovor meren putem vrednosti CRP i leukocita na prijemu, sa veličinom infarkta i MVO, koji su procenjeni putem CMR. Zabeležili su slabu korelaciju između CRP i veličine infarkta ($p=0,03$; $r=0,23$) i snažnu korelaciju između broja leukocita na prijemu i veličine infarkta ($p=0,00004$; $r=0,72$). Broj leukocita i CRP korelirali su i sa stepenom MVO ($p=0,014$; $r=0,45$ and $p=0,0004$; $r=0,69$). Ovi rezultati su u saglasnosti sa našim rezultatima, a kako je veličina infarkta svakako jedan od prediktora ishoda pacijenata sa STEMI, jasno je da će pacijenti sa većim infarktomiokarda, imati veći rizik kako od intrahospitalnih komplikacija (srčana slabost, ventrikularne aritmije), tako i od dugoročnih neželjenih ishoda i ukupnog mortaliteta.

2. VELIČINA INFARKTA MIOKARDA

Nakon uspešno sprovedene pPCI, neophodno je sagledati i proceniti veličinu infarkta od čega će najvećim delom zavisiti klinički ishodi uključujući srčanu slabost, aritmije i mortalitet. U poređenju sa brojnim neinvazivnim "imaging" metodama, procena veličine infarkta putem biomarkera nekroze miokarda i dalje je široko korišćenja, pre svega zbog jednostavnosti izvođenja i dostupnosti. Da veličina infarkta procenjena putem maksimalne ili "peak" vrednosti TnI korelira sa veličinom infarkta procenjenom putem Tl-201 SPECT-a (*eng. single photon emission computed tomography-SPECT*), dokazao je još 1993. godine Omura sa sar. (185) u studiji na 34 pacijenta. U nešto većoj studiji 2002. godine, Panteghini i sar. (186) na 65 pacijenata sa infarktomiokarda, "peak" vrednosti CK-MB i TnT usko su korelirale sa veličinom infarkta, koja je procenjivana SPECT-om, trećeg dana i tri meseca nakon infarkta miokarda. U do sada najvećoj studiji, koja se bavila veličinom infarkta procenjivanom putem kardiospecifičnih enzima 2008. godine, Tzivoni i sar. (187) su na 267 pacijenata pokazali veliku korelaciju ($r>0.85$, Spearman korelacija) između "peak" vrednosti i AUC za TnT, CK i CK-MB. Visoka korelacija je takođe utvrđena između "peak" vrednosti i AUC za Troponin T, CK, CK-MB i veličine infarkta koja je procenjena SPECT-om ($r>0.70$). U poslednjoj studiji, objavljenoj 2019. godine, procenjivana je korelacija između "peak" vrednosti i AUC za Troponine tri različita proizvođača i veličine infarkta određivane putem CE-CMR (*eng. contrast-enhanced cardiac magnetic*

resonance-CE-CMR). Pokazana je značajna korelacija između "peak" vrednosti i AUC za sve vrste Troponina i veličine infarkta procenjene putem CE-CMR (188).

U našem istraživanju, veličinu infarkta smo izrazili putem AUC za CK-MB. Dobijene vrednosti smo podelili u tercile i na taj način kvantifikovali veličinu infarkta.

U pogledu polne strukture, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na veličinu infarkta izraženu putem tercila AUC za CK-MB. Postoji statistički značajna razlika u starosnoj strukturi pacijenata u odnosu na tercile AUC za CK-MB. Bonferroni post hoc testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u starosti, između pacijenata I i II tercila ($p=0,049$) i I i III tercila ($p=0,031$). Pacijenti su bili starije životne dobi u I tercilu u odnosu na II i III tercil, što znači da mlađi pacijenti imaju veći infarkt miokarda.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da osobe starije životne dobi imaju veće dugoročne koristi od pPCI i agresivne sekundarne prevencije. Broj osoba sa STEMI, koje je potrebno lečiti primarnom PCI da bi se sprečila smrt jednog pacijenta kod osoba srednje i mlađe životne dobi iznosi >500, dok za osobe starije životne dobi iznosi 17 (75). Navedeni podaci ukazuju na činjenicu da upravo najrizičnija grupa pacijenata, pacijenti starije životne dobi, imaju i najveću korist od pPCI. Upravo je ovo razlog što pPCI danas predstavlja terapijski izbor za lečenje osamdesetogodišnjaka sa STEMI.

Statistički značajno manje pacijenata sa DM bilo je u III tercilu u odnosu na I i II tercil AUC za CK-MB u našoj populaciji pacijenata. Do sličnih rezultata došao je Mills sa sar. (189), u studiji na 1622 pacijenta gde je pokazao da je DM nezavisni prediktor manjeg infarkta miokarda kod pacijenata lečenih putem pPCI. Dosadašnje studije na animalnim modelima pokazale su oprečne rezultate po pitanju DM i predikcije veličine infarkta. Studije na pacovima, kojima je veštački indukovano DM davanjem streptozotocina, ukazale su na povećanu otpornost na ishemijsko miokardno oštećenje i manju veličinu infarkta nakon 30-minutne okluzije LAD, kod pacova sa veštački indukovanim DM u odnosu na kontrolnu grupu bez DM. Zabeležena je i manja učestalost VT u ispitivanoj u odnosu na kontrolnu grupu. Tačan mehanizam se ne zna, ali bi mogao da se objasni putem povećane otpornosti na kiseonične slobodne radikale, alteracije Na^+ - Ca^{2+} transporta za vreme ishemije ili razvojem kolaterala kod dijabetičara (190,191).

U pogledu zastupljenosti Killip 2 klase na prijemu, statistički je značajno manje pacijenata sa Killip 2 klasom u I tercilu u odnosu na II i III tercil ($p=0,005$), što bi moglo da ukaže da srčana slabost na prijemu ima ulogu u predikciji veličine infarkta.

Statistički značajno više pacijenata sa inicijalnim TIMI protokom 1-3 bilo je u I tercilu, u odnosu na II i III tercil (47,5% vs. 23% vs. 13%; $p < 0,0001$). Odnosno, statistički značajno više pacijenata sa TIMI 0 protokom bilo je u II i III tercilu u odnosu na I tercil. Aspiracija tromba je statistički značajno manje rađena u I tercilu u odnosu na II i III tercil ($p < 0,0001$) što je u skladu sa inicijalnim TIMI protokom. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu TIMI protoka nakon intervencije u tercilima ($p = 0,057$). Statistički značajno manje je ordiniran GPIIb/IIIa u I tercilu u odnosu na II i III ($p < 0,001$) što je u skladu sa MBG, jer je statistički značajno manje bilo pacijenata sa MBG 0-2 u I tercilu u odnosu na II i III (8,9% vs. 23% vs. 26%; $p = 0,005$).

Schaaf i sar. (59) su u studiji na 140 pacijenata sa STEMI nastojali da utvrde uticaj TIMI protoka pre intervencije na veličinu infarkta miokarda merenu putem CE-CMR i na pojavu mikrovaskularne opstrukcije (MVO) - "no-reflow" fenomena. Pacijenti koji su pre intervencije imali TIMI protok ≤ 1 imali su veći infarkt miokarda ($32 \pm 17g$ vs. $21 \pm 17g$; $p = 0,002$) i statistički značajno češće su imali MVO (74% vs. 53%; $p = 0,012$) u poređenju sa grupom pacijenata sa TIMI protokom ≥ 2 . Nije bilo statistički značajne razlike u TIMI protoku nakon intervencije ($2,95 \pm 0,02$ vs. $2,97 \pm 0,02$; $p = 0,44$). Iako je u studiji Schaaf i sar. veličina infarkta procenjivana putem CE-CMR, rezultati naše studije, u kojoj smo veličinu infarkta procenjivali putem AUC za CK-MB su komparabilni. Inicijalni TIMI protok može biti dobar prediktor veličine infarkta, što je protok niži veličina infarkta je veća.

Stone i sar. (192) su u kliničkoj studiji na 2507 pacijenata pokazali da je inicijalni TIMI 3 protok moćan i nezavisan prediktor intrahospitalnog i dugoročnog preživljavanja. Ovi rezultati su potvrđeni u CADILLAC i HORIZONS-AMI studijama, u kojima je TIMI 3 protok bio direktno povezan sa 65% smanjenjem jednogodišnjeg mortaliteta (57). Ova signifikantna redukcija neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa inicijalnim TIMI 2-3 protokom mogla bi se objasniti smanjenjem miokardnog oštećenja, odnosno ograničenjem veličine infarkta. Dokazano je da su veličina infarkta i prisustvo MVO nezavisni prediktori remodelovanja leve komore, a samim tim i MACE-a (193,194).

I u studiji Schaaf i sar. (59) i u našoj studiji aspiracija tromba češće je rađena u grupi pacijenata sa TIMI 0-1 protokom u poređenju sa TIMI 2-3 protokom. Iako se aspiracija tromba prema najnovijim preporukama ne preporučuje rutinski, ni u vreme izvođenja studije se nije rutinski izvodila (kod 155 (51,5%) pacijenata je urađena aspiracija tromba), te je ovo još jedan

dokaz selektivne primene aspiracije tromba u uslovima visokog trombotskog potencijala kod pacijenata sa TIMI 0 ili I protokom.

Stone i sar. (42), u multicentričnoj analizi na 1199 pacijenata, koji su izvučeni iz četiri studije (*EMERALD*, *COOL-MI*, *AMIHOT* i *ICE-IT*), a koje su veličinu infarkta procenjivale putem SPECT-a, multivarijantnom regresionom analizom 18 varijabli pokazali su da su LAD, inicijalni TIMI protok 0/I, muški pol i produženo "door to balloon" vreme najznačajniji nezavisni prediktori veličine infarkta ($p < 0,0001$). Pokazali su da sa veličinom infarkta nezavisno koreliraju finalni TIMI protok < 3 ($p < 0,0001$), prethodni infarkt miokarda ($p = 0,005$), vreme od početka tegoba do dolaska u PCI centar ($p = 0,021$) i spašavajuća PCI ($p = 0,026$).

U našem istraživanju, nije bilo statistički značajne razlike u pogledu "door to balloon" vremena i TIV između posmatranih tercila. Jedno od objašnjenja ove razlike u odnosu na studiju Stone i sar. je da je naš uzorak mali i dosta homogen kada su u pitanju kriterijumi za uključenje, studija je unicentrična, tako da je i "door to balloon" vreme izjednačeno među tercilima. Poznato je da veći značaj ima TIV, odnosno vreme od početka tegoba do otvaranja IRA u odnosu na "door to balloon" vreme, ali se teško može uticati na ona vremena koja se tiču samog pacijenta, te se uglavnom nastoji da se smanji vreme transporta do PCI centra i da se smanji "door to balloon" vreme. Međutim, skraćenje "door to balloon" vremena imaće značaj samo ukoliko je od početka tegoba prošlo manje od 3h. U slučaju da je to vreme duže, agresivnije snižavanje "door to balloon" vremena, neće uticati na veličinu infarkta. Za razliku od naše studije, u kojoj su svi pacijenti uključeni unutar 12h od početka tegoba, u radu Stone i sar. (42), u podstudiji *EMERALD*, *COOL-AMI* i *ICE-IT* pacijenti su uključeni unutar 6h od početka tegoba, a u *AMIHOT* unutar 24h od početka tegoba, što je još jedno od objašnjenja različitih rezultata.

U *INFUSE-AMI* (*INFUSE-Anterior Myocardial Infarction*) studiji (132), uključeni su samo STEMI pacijenti sa anteriornim infarktom, 280 (62%) pacijenata sa TIV $< 3h$ i 170 (38%) pacijenata sa TIV $\geq 3h$. Veličina infarkta procenjivana je NMR nakon 30 dana. Pacijenti sa dužim TIV bili su stariji, češće žene i dijabetičari. Rana reperfuzija nije bila povezana sa finalnim TIMI protokom i MBG odnosno nije uticala na uspeh reperfuzije, ali je bila nezavisni prediktor manjeg infarkta miokarda ($p = 0,02$). Kraće TIV bilo je povezano sa smanjenim jednogodišnjim mortalitetom (4,0% vs. 9,2%; $p = 0,02$).

Rezultati ove studije još jednom potvrđuju da je važno da se reperfuzija učini u što kraćem vremenu, unutar 180 min. U našem istraživanju, ako uporedimo pacijente sa TIV $< 3h$ i

TIV \geq 3h, ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po tercilima u odnosu na TIV ($\chi^2=2,010$, $p=0,366$).

Mills i sar. (189) pokazali su snažnu povezanost između veličine infarkta i elevacije ST segmenta bez obzira na vid reperfuzione terapije. U našem istraživanju, postoji statistički značajna razlika u pogledu elevacije ST segmenta po tercilima AUC za CK-MB. Bonfferoni post hoc testom utvrđeno je da su vrednosti ST elevacije u I tercilu statistički značajno niže u odnosu na II (4 mm vs. 5,3 mm; $p=0,013$) i III tercil (4mm vs. 6mm; $p<0,0001$). Pacijenti sa manjom elevacijom ST segmenta imaju manji infarkt miokara mereno indirektno preko biomarkera nekroze miokarda.

E Wu i sar. (195) su u studiji na 122 STEMI pacijenta, kojima je veličina infarkta procenjivana putem NMR, pokazali da veličina infarkta linearno korelira sa ESVI ($r=0,69$; $p<0,001$), EDVI ($r=0,42$; $p=0,001$) i EF ($r=-0,75$, $p<0,001$). Predočili su da je veličina infarkta miokarda, procenjena u akutnoj fazi putem NMR, direktno povezana sa remodelovanjem leve komore i značajniji je prediktor neželjenih ishoda u odnosu na mere sistolne funkcije leve komore.

U našoj studiji, u pogledu ehokardiografskih parametara i veličine infarkta izražene u tercilima AUC za CK-MB, statistički značajna razlika između posmatranih tercila postoji kada su u pitanju EF ($p<0,0001$), LVIDs ($p<0,0001$), LVIDd ($p=0,001$), ESVLV ($p<0,0001$), EDVLV ($p=0,001$), ESVI ($p<0,0001$), EDVI ($p=0,006$) i WMSI ($p<0,0001$). Bonferroni post hoc testom utvrđeno je da statistički značajna razlika postoji između I i II i I i III tercila kada je u pitanju EF ($p=0,002$, $p<0,0001$), LVIDs ($p<0,001$, $p=0,032$), ESVLV ($p<0,0001$, $p<0,001$), EDVLV ($p=0,002$ i $p=0,005$), kao i WMSI ($p=0,001$, $p<0,0001$). Postoji i statistički značajna, ali slaba korelacija AUC za CK-MB i EF ($r=-0,280$; $p<0,001$), AUC za CK-MB i WMSI ($r=0,288$; $p=0,000$) i AUC za CK-MB i EDVLV ($r=0,185$; $p=0,001$).

Linearnom regresionom analizom angiografskih i ehokardiografskih parametara, jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji AUC za CK-MB daju inicijalni TIMI protok, EF i EDVLV. Najveći doprinos predikciji veličine infarkta daje inicijalni TIMI protok sa koeficijentom beta -0,282, a sledeći po snazi je EF sa koeficijentom beta -0,171.

U odnosu na ehokardiografiju, Tc 99 SPECT i Tl 201 SPECT, CE-CMR je najsuverenija metoda za određivanje veličine infarkta miokarda, sa najmanjom inter i intraopservacionom varijabilnošću (196,197).

Međutim, određivanje veličine infarkta putem CE-CMR je zbog nedostupnosti, cene i kompleksnosti izvođenja ograničeno dominantno na studijska istraživanja, te se i dalje kao osnovnom metodom za određivanje veličine infarkta služimo ehokardiografskim pregledom.

Svakako, velika pažnja je pored kardiospecifičnih enzima, bila usmerena na iznalaženje drugih markera koji će moći da ukažu na veličinu infarkta, gde značajno mesto zauzimaju NT-proBNP i hsCRP. Neurohormon NT-proBNP se oslobađa kao odgovor na povišeni zidni stres leve komore i kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda dokazano korelira sa veličinom disfunkcije leve komore i može imati veliki prognostički značaj. Nedavne studije su ukazale da NT-proBNP, upravo zbog oslobađanja u uslovima povećanog istezanja leve komore, može biti prediktor za nastanak remodelovanja leve komore i pre nego što se ehokardiografski registruje dilatacija leve komore (198).

U našoj studiji, multivarijantnom analizom poznatih faktora, koji doprinose nastanku remodelovanja leve komore, kao nezavisni prediktori, pored EF i MBG izdvajaju se laktat 24h od pPCI (OR 8,2; 95% CI 2,55-26,37; $p < 0,0001$), NT-proBNP rađen 48h-72h od pPCI (OR 1,0; 95% CI 1,0-1,0; $p = 0,013$) i "peak" CK-MB (OR 1,013; 95% CI 1,007-1,019; $p < 0,0001$). NT-proBNP sa "cut off" vrednošću od 1570 pg/ml i AUC od 0,841 je svakako jedan od važnih nezavisnih prediktora remodelovanja leve komore.

U studiji Mayr i sar. (134) na 49 pacijenata, vrednost NT-proBNP uzeta trećeg dana od prijema je korelirala sa akutnom i hroničnom veličinom infarkta i EF mereno putem CE-CMR, pri čemu je vrednost NT-proBNP > 1115 pg/ml ukazivala na ireverzibilno oštećenje miokardne funkcije bez mogućnosti oporavka.

U našem istraživanju, postoji statistički značajna razlika u vrednosti NT-proBNP, koja je uzeta u periodu između 48 i 72h od pPCI između tercila AUC za CK-MB ($p = 0,001$). Bonferroni post hoc testom utvrđeno je da razlika postoji između I i II tercila ($p = 0,013$) i između I i III tercila ($p < 0,0001$), što znači da pacijenti sa manjim infarktom (I tercil) imaju manje vrednosti NT-proBNP u odnosu na pacijente sa većim infarktom (II i III tercil). Postoji statistički značajna, ali slaba korelacija između NT-proBNP 48h-72h i AUC za CK-MB ($r = 0,163$; $p = 0,005$). U pogledu vrednosti NT-proBNP na prijemu, nije bilo statistički značajne razlike među grupama ($p = 0,286$). Navedeni rezultati su u korelaciji sa dosadašnjim istraživanjima.

Steen i sar. (199) su određivali NT-proBNP četvrtog dana nakon infarkta miokarda i pokazali da vrednost NT-proBNP dobro korelira sa masom infarkta ($r = 0,79$; $p < 0,0001$) i

relativnom veličinom infarkta ($r=0,75$; $p<0,0001$), ali i da što se više odlaže izvođenje NT-proBNP sve je više faktora koji mogu uticati na nalaz.

Posmatrano u odnosu na tercile AUC za CK-MB registruje se statistički značajna razlika kada je u pitanju vrednost CRP 24h ($p=0,003$) i "peak" CRP ($p<0,0001$), ali ne i vrednost CRP na prijemu ($p=0,078$). Bonferroni post hoc testom utvrđeno je da statistički značajna razlika postoji kada je upitanju vrednost "peak" CRP između I i II tercila ($p=0,01$) i I i III tercila ($p<0,0001$), a kada je u pitanju CRP nakon 24h između I i III tercila ($p=0,002$). Postoji statistički značajna, slaba korelacija "peak" CRP i AUC za CK-MB ($r=0,285$; $p<0,0001$).

U studiji Orn i sar (137) na 42 pacijenta, kojima je CMR rađena nakon dva dana, jednu nedelju i dva meseca od pPCI, vrednost CRP uzeta 48h nakon pPCI snažno je korelirala sa vrednostima NT-proBNP, EF, veličinom infarkta miokarda, kao i sa parametrima remodelovanja leve komore nakon dva meseca. Pacijenti sa MVO imali su više vrednosti CRP. Rezultati našeg istraživanja koreliraju sa rezultatima Orn i sar, kao i rezultatima Ohlmann i sar. (200), ali su u suprotnosti sa rezultatima studije Haase i sar. (201) koji nisu pronašli korelaciju između vrednosti CRP i veličine infarkta procenjene putem CMR. Obrazloženje stoji u činjenici da su u njihovoj studiji bili uključeni pacijenti kojima je rađena spašavajuća PCI, da je 30% pacijenata imalo prethodni infarkt miokarda, kao i da je 60% pacijenata imalo višesudovnu koronarnu bolest, a nedostajala je informacija o patentnosti IRA.

Tabor i sar. (184) su kod 85 pacijenata nastojali da uporede inflamatorni odgovor meren putem vrednosti CRP i leukocita na prijemu sa veličinom infarkta i MVO, koji su procenjeni putem CMR. Zabeležili su slabu korelaciju između CRP i veličine infarkta ($p=0,03$; $r=0,23$) i snažnu korelaciju između broja leukocita na prijemu i veličine infarkta ($p=0,00004$; $r=0,72$). Broj leukocita i CRP korelirali su i sa stepenom MVO ($p=0,014$; $r=0,45$ i $p=0,0004$; $r=0,69$).

Ova studija je još jedan dokaz da veći značaj ima određivanje CRP nakon 24 ili 48h, kada dostiže vršne vrednosti, koje koreliraju sa veličinom infarkta, što se pokazalo i u našoj studiji.

Vrednost leukocita (Le) na prijemu, statistički se značajno razlikovala između tercila AUC za CK-MB ($p<0,0001$). Statistički značajno niže vrednosti su zabeležene u I tercilu u odnosu na II ($p<0,0001$) i III ($p<0,0001$) tercil. Vrednost Le nakon 24h se statistički značajno razlikovala između tercila ($p<0,0001$) i to između I i II ($p=0,002$) i I i III ($p<0,0001$). Više vrednosti Le kako na prijemu, tako i nakon 24h povezane su sa većim infarktomiokarda.

Ferrari i sar. (202) su u studiji na 81 pacijentu pokazali značajnu korelaciju između Le na

prijemu i AUC za CK ($r=0,256$, $p=0,021$), AUC za Troponin ($r=0,247$, $p=0,026$), "peak" CK ($r=0,270$, $p=0,015$) i "peak" Troponin ($r=0,233$, $p=0,037$).

U našem istraživanju, kao i u prethodnom istraživanju, postoji korelacija između Le na prijemu i AUC za CK-MB ($r=0,182$; $p=0,002$), kao i Le 24h nakon prijema i AUC za CK-MB ($r=0,274$; $p=0,000$).

Osim opisanih markera, NT-proBNP, CRP i Le, ispitali smo povezanost parametara AB statusa i veličine infarkta procenjene putem AUC za CK-MB. U dosadašnjoj literaturi su oskudni podaci koji se tiču AB statusa i veličine infarkta. Nedavna istraživanja parametara AB statusa bila su dominantno usmerena na predikciju srčane slabosti, kardiogenog šoka i intrahospitalnih komplikacija. S obzirom da na veličinu infarkta miokarda, pored ishemijskog miokardnog oštećenja, utiče i reperfuzino oštećenje, acidobazni poremećaji, koji se dešavaju u momentu ishemije i reperfuzije mogli bi da koreliraju sa veličinom infarkta.

Poređenjem parametara AB pre i nakon pPCI sa veličinom infarkta procenjenom putem tercila AUC za CK-MB, uočeno je da postoji statistički značajna razlika u pogledu svih parametara AB statusa ($p<0,05$), dok poređenjem parametara AB statusa nakon 24h od pPCI, postoji statistički značajna razlika samo u pogledu pH ($p=0,004$) i laktata ($p=0,006$). Bonfferoni post hoc testom, dokazano je da statistički značajna razlika za sve posmatrane parametre AB statusa postoji između I i III tercila što bi značilo da veća odstupanja parametara AB statusa od fizioloških vrednosti mogu da ukazu na veličinu infarkta.

Linearnom regresionom analizom svih laboratorijskih parametara, uočeno je da jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji veličine infarkta mereno preko AUC za CK-MB daju prediktori Le 24h od pPCI ($p=0,001$), "peak" vrednost CRP ($p=0,01$) i BE nakon pPCI ($p=0,047$). Statistički najjači prediktor je BE nakon pPCI sa koeficijentom beta od $-0,250$, a sledeći po snazi od statistički značajnih prediktora je vrednost Le 24h sa koeficijentom beta $0,205$. Navedeni rezultati imaju veliki značaj, jer jednostavnim određivanjem AB statusa, možemo izvršiti predikciju veličine infarkta, a samim tim i intrahospitalnih komplikacija.

3. REMODELOVANJE LEVE KOMORE

Remodelovanje leve komore nakon infarkta miokarda snažno je povezano sa razvojem srčane slabosti i sa mortalitetom (203). Poznavajući komplikacije koje nastaju kao posledica

ranog i kasnog remodelovanja, jasno je da se velika pažnja usmerava ka identifikaciji ranih prediktora remodelovanja, kako bi se različitim terapijskim modalitetima ograničio proces remodelovanja i sprečile komplikacije.

Učestalost remodelovanja leve komore kreće se od 15-40% od studije do studije. U REVE (*REmodelage VEntriculaire*) studiji (204), sprovedenoj u periodu 2002-2004. godine, koja je ispitivala učestalost remodelovanja leve komore u grupi pacijenata sa prvim STEMI anteriorne regije, 31% pacijenata je imalo remodelovanje leve komore. U REVE-2 studiji (205), sprovedenoj u periodu 2006-2008. godine na istoj populaciji pacijenata, 38% pacijenata je imalo remodelovanje leve komore. U obe studije, remodelovanje je definisano kao porast enddiastolnog volumena za više od 20% nakon godinu dana, a u odnosu na izmerene bazalne vrednosti.

Bauters i sar. (206) obuhvatili su rezultate REVE i REVE-2 studije i pratili jednogodišnji oporavak funkcije leve komore kod 512 pacijenata sa prvim STEMI prednjeg zida lečenih pPCI. Oporavak funkcije leve komore ("adverse remodeling") bio je veći u REVE-2 studiji ($31\pm 26\%$) u odnosu na REVE studiju ($18\pm 18\%$; $p < 0,0001$). Razlika u ovim studijama može se objasniti medijanom izvođenja prvog ehokardiografskog pregleda, koja je u REVE studiji iznosila 7 dana, a u REVE-2 studiji 4 dana, ali i većom primenom GPIIb/IIIa inhibitora, beta blokatora i antagonista aldosterona. U obe studije, pacijenti sa remodelovanjem leve komore su imali veću incidencu rehospitalizacija zbog srčane slabosti (REVE: 6,8% vs. 18,5%; $p = 0,05$; REVE-2: 32,1% vs. 5,1%; $p = 0,001$).

Bolognese i sar. (90) su na uzorku od 284 STEMI pacijenata tretiranih pPCI zabeležili 30% incidencu remodelovanja leve komore definisanu kao 20% povećanje LVEDV. Slična incidenca se kreće i u radu Farag i sar. (207) na uzorku od 232 pacijenta.

U našem istraživanju, 48 (16,4%) pacijenata je na kontrolnom pregledu imalo ehokardiografske znake remodelovanja leve komore. Manja incidenca remodelovanja u našem uzorku je posledica, sa jedne strane uključenja svih STEMI pacijenata nezavisno od lokalizacije infarkta, a sa druge strane strožije selekcije pacijenata, odnosno isključenja pacijenata sa znacima srčane slabosti Killip 3 i 4 na prijemu.

U pogledu polne strukture, u grupi koja je imala remodelovanje bilo je 32 (66,7%) muškarca, a u grupi koja nije imala remodelovanje 172 (70,5%) muškaraca. Nije bilo statistički značajne razlike u polnoj strukturi ($p = 0,598$). Nije bilo statistički značajne razlike ni u pogledu

starosne struktura pacijenata između grupe sa remodelovanjem i bez remodelovanja leve komore ($p=0,111$).

U pogledu faktora rizika, u grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore, bilo je statistički značajno više pušača ($p<0,0001$) u odnosu na grupu bez remodelovanja. U pogledu drugih faktora rizika nije bilo statistički značajne razlike ($p>0,05$). Iako se DM, kao i sam nalaz hiperglikemije na prijemu nezavisno od dijagnoze DM, posebno izdvajaju kao faktori za predikciju mortaliteta kod pacijenata sa STEMI (208-210), u našem istraživanju su isključeni pacijenti sa neregulisanim DM kako se ne bi uticalo na validnost gasnih analiza arterijske krvi, koje su osnova ovog istraživanja.

David i sar. (124) su u istraživanju na 740 pacijenata i prevalencom DM od 18% zapazili da su pacijenti sa DM ređe imali MBG 3 nakon pPCI u odnosu na nedijabetičare. U drugoj studiji, pacijenti sa DM, čak i sa TIMI 3 protokom na kraju intervencije ređe su imali potpunu rezoluciju ST segmenta u odnosu na nedijabetičare. Kada posmatramo DM i stres hiperglikemiju (SH), nedavna istraživanja su sugerisala da je DM primarno povezan sa dugoročnim ishodima i preživljavanjem pacijenata sa STEMI, a da je SH odgovorna za rani mortalitet. David i sar. (124), kao i Hoebbers i sar. (125) su pokazali da je upravo hiperglikemija, ali ne i DM, u vezi sa kratkoročno lošijim ishodom pacijenata sa STEMI lečenih pPCI. Da značajnu ulogu u predikciji ranog ishoda ima dominantno nalaz hiperglikemije na prijemu, pokazali su i rezultati *CARDINAL (Complement and ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics)* studije (126). Na uzorku od 1469 pacijenata, poređene su vrednosti glikemije na prijemu i nakon 24h, pri čemu kod pacijenata sa DM ni vrednost na prijemu niti vrednost glikemije nakon 24h nije povezana sa mortalitetom. Međutim, kod nedijabetičara ($n=1219$), više vrednosti glikemije na prijemu bile su povezane sa većim mortalitetom (HR 1,12; 95% CI 1,04–1,20; za svako povećanje glikemije od 0,6 mmol/l), a veća promena glikemije nakon 24h bila je povezana sa redukcijom 30-dnevnog mortaliteta (HR 0,91; 95% CI 0,86–0,96; za svako smanjenje glikemije od 0,6 mmol/l u prva 24h). Upravo je ovo jedan od razloga za agresivnu terapiju hiperglikemije koda pacijenata sa STEMI, naročito u prvih 24h.

U našem istraživanju, iako nema statistički značajne razlike u grupi pacijenata sa i bez remodelovanja kada je u pitanju DM, pacijenti sa remodelovanjem leve komore imali su statistički značajno više vrednosti glikemije na prijemu (10,76mmol/l vs. 9,13mmol/l; $p=0,0016$). Multivarijantnom regresionom analizom laboratorijskih parametara na prijemu, kao jedan od

nezavisnih prediktora remodelovanja leve komore izdvojila se glikemija na prijemu (OR 1,223; 95% CI 1,06-1,41; $p=0,006$), neposredno posle laktata i AG što se podudara sa rezultatima CARDINAL studije, a što je još jedna potvrda da veći značaj ima nalaz SH u odnosu na DM.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da veličina miokardnog oštećenja, odnosno veličina infarkta korelira sa stepenom remodelovanja. Pravovremena revaskularizacija IRA i uspostavljanje TIMI 3 protoka smanjiće veličinu infarkta i prevenirati dilataciju leve komore (42). Međutim, i pored uspostavljenog TIMI 3 protoka u više od 90% slučajeva STEMI pacijenata, sofisticiranim metodama, kontrastnom ehokardiografijom, magnetnom rezonancom i PET skenerom, jasno je pokazano da je miokardna perfuzija često narušena uprkos TIMI 3 protoku. Davne 1998. godine Van't Hof i sar. (211) su opisali koncept miokardnog ispiranja, odnosno kontrastnog bojenja miokarda u zoni irigacije infarktne arterije i zaključili da miokardna perfuzija korelira sa preživljavanjem nakon PCI.

Gibson i sar. (212) su na uzorku od 762 pacijenta dokazali da MBG ima značajnu ulogu u predikciji mortaliteta. Najniži mortalitet zabeležen je u grupi pacijenata sa MBG 3 (2,0%), nešto viši u grupi pacijenata sa MBG 2 (4,4%), a najviši u grupi pacijenata sa MBG 0-1 (6%). Poseban značaj ima MBG u grupi pacijenata sa finalnim TIMI 3 protokom, gde se rani 30-dnevni mortalitet kreće od 0,75% kod pacijenata sa MBG 3 do 5% kod pacijenata sa MBG 0-1 ($p=0,03$).

Poslednjih dvadesetak godina intenzivno se razmatra benefit otvaranja infarktne arterije u periodu od 12-24h nakon infarkta sa objašnjenjem da će otvaranje IRA poboljšati kliničke ishode redukcijom maladaptivnih procesa remodelovanja i poboljšanjem električne stabilnosti. Ova hipoteza otvorene arterije ("*open artery hypothesis*") i dalje je stvar debate.

Veličina infarkta merena putem Tc-99m SPECT-a i magnetnom rezonancom takođe je korelirala sa progresivnom dilatacijom leve komore (213).

Prethodne studije prikazale su opozitne rezultate kada je u pitanju povezanost lokalizacije infarkta, pre svega anteriornog infarkta i remodelovanja leve komore. Iako su ranije, manje studije, ukazale da pacijenti sa anteriornim infarktom imaju veće volumene leve komore nakon godinu dana od infarkta miokarda u odnosu na pacijente sa inferiornim infarktom, velika studija Bolognese i sar (90) je na 284 pacijenata sa velikim infarktom miokarda pokazala da anteriorna lokalizacija infarkta nije nezavisni prediktor remodelovanja. U nedavnoj OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*) studiji, magnetnom

rezonancom je pokazano da veličina ožiljka ima veću prediktivnu vrednost u 4-godišnjem porastu enddiastolnog volumena leve komore u odnosu na lokalizaciju infarkta (214).

Nedavna studija Farag i sar. (207), koja je uključila 232 pacijenta sa STEMI, procenjivala je prediktore nastanka remodelovanja leve komore koje je definisano kao 20% povećanje EDV na kontrolnom ehokardiografskom pregledu. U posmatranom uzorku, remodelovanje je bilo prisutno kod 68 (29,3%) pacijenata. U posmatranim grupama sa i bez remodelovanja, kao i u našem istraživanju, nije bilo značajne razlike u polnoj i starosnoj strukturi, faktorima rizika, prisustvu anteriornog infarkta, kao ni kada je u pitanju "door to balloon" vreme. Logističkom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori remodelovanja leve komore izdvojili su se vreme "od tegoba do balona" ($p=0,00068$), vreme "od tegoba do vrata" ($p=0,0013$) i MBG ($p=0,0057$).

U našem istraživanju, u grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore pacijenti su statistički značajno češće nakon pPCI procedure imali TIMI protok 1-2 ($p<0,0001$), MBG 0-2 ($p<0,0001$) i češće je rađena aspiracija tromba ($p<0,0001$) u odnosu na grupu pacijenata bez remodelovanja leve komore. U grupi sa remodelovanjem, znatno češće je kao IRA bila zastupljena LAD (93,8 vs. 33,2 %) u odnosu na grupu pacijenata bez remodelovanja, ali se validna analiza zbog malog broja pacijenata koji su kao IRA imali RCA, LCX ili drugu arteriju (3 pacijenta od ukupno 166) nije mogla uraditi. TIMI protok 0 je pre pPCI bio prisutan kod 43 (89,6%) pacijenta sa remodelovanjem i 167 (68,4%) pacijenata bez remodelovanja, ali se zbog malog broja pacijenata (5 pacijenata od ukupno 82) koji su imali TIMI protok 1-3 validna analiza nije mogla uraditi.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom, svi angiografski parametri se mogu smatrati univarijantnim prediktorima za nastanak remodelovanja, a najznačajniji su TIMI protok 1-2 nakon pPCI, koji povećava šansu za nastanak remodelovanja za 10,9 puta (OR 10,9; 95% CI 5,0-23,6; $p<0,0001$) i MBG 0-2, koji povećava šansu za nastanak remodelovanja 22,4 puta (OR 22,4; 95% CI 10,5-47,6; $p<0,0001$).

Multivarijantnom regresionom analizom angiografskih parametara, kao jedini nezavisni prediktor nastanka remodelovanja leve komore izdvojio se MBG 0-2 (OR 19,03; 95% CI 6,7-53,9; $p<0,0001$), što znači da će pacijenti sa MBG 0-2 imati 19 puta veću šansu za nastanak remodelovanja od pacijenata sa MBG 3.

Stone i sar. (183) su pre skoro dve decenije ispitivali uticaj MBG na preživljavanje pacijenata sa STEMI i ustanovili su snažnu povezanost između MBG nakon primarne ili spašavajuće PCI i stope preživljavanja. Od 173 pacijenata, TIMI 3 protok je uspostavljen kod 163 (94,2%) pacijenta, ali je normalan MBG bio zabeležen samo kod 29,3% pacijenata i to sa TIMI 3 protokom. Jednogodišnji mortalitet je kod pacijenata sa normalnim MBG iznosilo 6,8%, kod pacijenata sa sniženim 13,2%, a kod pacijenata sa odsutnim MBG jednogodišnji mortalitet je iznosio 18,3%.

Novije istraživanje Hamdan-a i sar. (215), bavilo se uticajem MBG na postinfarktno remodelovanje leve komore kod pacijenata sa STEMI prednjeg zida, kod kojih je uspostavljen postproceduralni TIMI-3 protok. Remodelovanje je registrovano kod 34,6% pacijenata, definisano kao porast enddiastolnog volumena za više od 20% nakon 6 meseci. U grupi pacijenata sa remodelovanjem, MBG 2-3 je bio zastupljen u manjem broju u odnosu na MBG 0-1 (17,6% vs. 66,6%, $p=0,012$), a ispitivana grupa je imala i veći EDVLV ($94 \pm 21,5$ vs. $115,2 \pm 26$ ml). Univarijantnom analizom, MBG 0-1 je definisan kao značajan prediktor remodelovanja leve komore (OR 9,3; 95% CI 1,45–60,21; $p=0,019$).

De Luca i sar. (216) su u studiji na 1548 STEMI pacijenata pokazali da je Killip klasa na prijemu u lineranoj korelaciji sa miokardnom perfuzijom, veličinom infarkta merenom putem enzima, EF i jednogodišnjim mortalitetom. Dokazali su da je MBG nezavisni prediktor jednogodišnjeg mortaliteta kod pacijenata sa većom Killip klasom na prijemu.

U našem istraživanju, u pogledu prisustva srčane slabosti Killip 2 na prijemu, u grupi sa remodelovanjem leve komore bilo je statistički značajno više pacijenata sa Killip 2 klasom u odnosu na grupu bez remodelovanja leve komore ($p<0,0001$).

U pogledu rezolucije ST segmenta nakon urađene pPCI, pacijenti sa remodelovanjem leve komore imali su statistički značajno ređe rezoluciju ST segmenta za $>50\%$ u odnosu na grupu pacijenata bez remodelovanja leve komore ($p<0,0001$).

Poli i sar. (217) su pokazali da su MBG i rezolucija ST segmenta nakon uspešne pPCI povezani sa stepenom ranog i kasnog oporavka funkcije leve komore.

Prasad i sar. (218) su iz subanalize HORIZON-AMI studije, na 2056 pacijenta pokazali da su MBG 0-1 i rezolucija ST segmenta manja od 30% signifikantno češće zastupljeni kod pacijenata sa dužim totalnim ishemijskim vremenom (TIV). Multivarijantnom regresionom analizom TIV ($p<0,0001$), anteriorni infarkt ($p<0,0001$), referentni dijametar krvnog suda

($p=0,0005$), hiperlipidemija ($p=0,03$) i pušenje ($p<0,0001$) bili su nezavisni prediktori MBG 0-1. Takođe, TIV ($p=0,0007$), anteriorni infarkt ($p<0,0001$), kao i prethodna hronična bubrežna insuficijencija ($p=0,0002$) bili su nezavisni prediktori odsustva rezolucije ST segmenta.

U našem istraživanju, za razliku od istraživanja Farad i sar. (207) i Prasad i sar (218) nije bilo statistički značajne razlike u "door to balloon" vremenu, kao ni u TIV između grupe pacijenata koja je imala remodelovanje i grupe pacijenata bez remodelovanja leve komore. Prosečno "door to balloon" vreme je u grupi sa remodelovanjem iznosilo $62,6\pm 41,5$ min (20-240min), a u grupi bez remodelovanja $52,89\pm 14,7$ min (20-100min). Prosečno TIV je u grupi sa remodelovanjem bilo duže i iznosilo 283,67 min, a u grupi bez remodelovanja 246,37 min, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,124$). Jedan od razloga je homogeniji uzorak, isključenje pacijenata sa teškom formom srčane slabosti na prijemu, kao i unicentričnost studije i manji uzorak u odnosu na prethodno pomenute studije.

Najčešće korišćeni metrički parametar ehokardiografije, koji u najvećoj meri zavisi od veličine infarkta miokarda i stepena remodelovanja leve komore je istisna frakcija leve komore (*eng. left ventricle ejection fraction-LVEF*). Međutim, pokazalo se da drugi parametri, kao što su enddijastolni i endsistolni volumeni leve komore (LVEDV i LVESV) i njihovi indeksi, više koreliraju sa prognozom u odnosu na EF. Enddijastolni volumen leve komore (LVEDV) se u više istraživanja pokazao kao nezavisan prediktor remodelovanja leve komore (90). Još jedan od pokazatelja i prediktora kako remodelovanja leve komore, tako i komplikacija, srčane slabosti, ali i mortaliteta nakon STEMI, jeste zbirni indeks segmentne kinetike (*eng. wall motion score index-WMSI*).

Moller i sar. (92) su u grupi od 767 STEMI bolesnika nakon uspešne pPCI pokazali da je WMSI određen unutar 24h od reperfuzije nezavisni prediktori mortaliteta i MACE, dok EF nije pokazala prediktivni značaj. Pacijenti sa većim vrednostima WMSI su rizičnija grupa za rani mortalitet, srčanu slabost, remodelovanje leve komore i ponovljene ishemijske događaje. Istraživanje Salehi i sar. (93) na 150 pacijenata sa pPCI pokazalo je da ispitanici sa $WMSI>2$ imaju lošiju prognozu i veći mortalitet. Prema ovoj studiji, WMSI je bio snažniji prediktor loše prognoze u odnosu na EF, kardiospecifične enzime i Killip klasu na prijemu.

U našem istraživanju, postoji statistički značajna razlika kada su u pitanju ehokardiografski parametri. Grupa pacijenata koja je imala remodelovanje leve komore imala je nižu EF (41,98 vs. 52,57%; $p<0,0001$), veći enddijastolni dijametar leve komore (3,57 vs. 3,27;

$p=0,007$), veći endsistolni dijametar leve komore (5,22 vs. 5,01; $p<0,0001$), veći enddiastolni volumen (118,17 vs. 102,4; $p<0,0001$) i endsistolni volumen leve komore (68,81 vs. 48,22; $p<0,0001$), kao i veći WMSI (1,97 vs. 1,52; $p<0,0001$) u odnosu na grupu bez remodelovanja.

Međutim, multivarijantnom regresionom analizom ehokardiografskih parametara, kao jedini statistički značajan nezavisni prediktor za nastanak remodelovanja leve komore izdvojila se EF (OR 0,784; 95% CI 0,7-0,86; $p<0,0001$). Korelacija između EF i WMSI bila je značajna ($r=-0,994$), tako da je WMSI izostavljen iz multivarijantne analize.

Garber i sar. (219) su u multicentričnoj studiji na 126 pacijenata pokazali, da su nezavisni prediktori povećanja LVEDV nakon 18 meseci od infarkta miokarda, mlađe životno doba ($p=0,01$), muški pol ($p=0,03$), "peak" CK ($p=0,03$), kraće vreme od infarkta miokarda do izvođenja ehokardiografskog pregleda ($p=0,04$), inicijalni LVEDV ($p<0,0001$) i odsustvo upotrebe statina ($p=0,03$). U navedenoj studiji LVEDV je nezavisni prediktor dilatacije leve komore nakon 18 meseci.

U našem istraživanju, multivarijantnom analizom poznatih faktora, koji doprinose nastanku remodelovanja leve komore, kao nezavisni prediktori izdvajaju se EF (OR 0,889; 95% CI 0,804-0,983; $p=0,022$), MBG 0-2 (OR 17,079; 95% CI 3,776-77,255; $p<0,0001$), laktat 24h od pPCI (OR 8,2; 95% CI 2,55-26,37; $p<0,0001$), NT-proBNP 48h-72h od pPCI (OR 1,0; 95% CI 1,0-1,0; $p=0,013$) i "peak" CK-MB (OR 1,013; 95% CI 1,007-1,019; $p<0,0001$). Najjači nezavisni prediktor nastanka remodelovanja leve komore je MBG 0-2. Pacijenti sa MBG 0-2 imaju 17 puta veću šansu za remodelovanje leve komore. Sledeći po značajnosti je laktat 24h od pPCI, pri čemu pacijenti sa laktatom >2 mmol/l imaju 8,2 puta veću šansu za remodelovanje leve komore.

Kako u studiji Gaber i sar. (219), tako i u studiji Solomona i sar. (220) i Nijland i sar. (221), "peak" CK se pokazao kao nezavisni prediktor dilatacije leve komore i remodelovanja. U našem istraživanju, "peak" CK-MB od 361 U/l, sa senzitivnošću od 87,5% i specifičnošću od 61,07% (AUC 0,757; 95% CI 0,7-0,815; $p<0,0001$), pokazao se kao nezavisni prediktor remodelovanja leve komore.

Studija Hsu i sar. (222) je na uzorku od 97 pacijenata nastojala da utvrdi povezanost serijskih analiza BNP, CK-MB i nastanka remodelovanja leve komore nakon akutnog infarkta. BNP je analiziran drugog, sedmog, 90 i 180 dana od prijema, a prva tri dana i nakon 180 dana rađeni su i CK-MB i hsCRP. Vrednosti BNP u prvoj nedelji nisu se statistički značajno

razlikovale u grupi pacijenata sa i bez remodelovanja, ali je vrednosti BNP bila statistički značajno viša 90-og dana u grupi pacijenata sa remodelovanjem ($208,1 \pm 263,7$ vs. $82,4 \pm 153,7$; $p=0,039$). Statistički značajno više vrednosti "peak" CK-MB zabeležene su u grupi pacijenata sa remodelovanjem ($158,8 \pm 156,0$ vs. $75,8 \pm 98,6$; $p=0,023$) u odnosu na grupu bez remodelovanja.

U studiji Ang i sar. (223) pacijenti koji su nakon 7 nedelja od akutnog koronarnog sindroma imali povišene vrednosti BNP (> 80 pg/ml) imali su 4 puta veći rizik za neki neželjeni kardijalni događaj u narednih 10 meseci u odnosu na pacijente sa nižim vrednostima BNP.

U našem istraživanju, određivan je NT-proBNP na prijemu i u periodu između 48 i 72h nakon pPCI. Pacijenti sa remodelovanjem leve komore imali su više vrednosti NT-proBNP na prijemu ($739,27$ vs. $373,23$; $p=0,017$), ali se u univarijantnoj analizi nije pokazao kao prediktor nastanka remodelovanja. U odnosu na NT-proBNP 48-72h, postojala je statistički značajna razlika među posmatranim grupama ($5,000$ vs. 1603 ; $p<0,0001$). U multivarijantnoj analizi NT-proBNP 48-72h od pPCI se izdvojio kao jedan od nezavisnih prediktora nastanka remodelovanja (OR 1,0; 95% CI 1,0-1,0; $p=0,032$) sa "cut off" vrednošću od 1570 pg/ml ($p<0,0001$; AUC=0,841; senzitivnost 85,42% i specifičnost 67,65%). Pored NT-proBNP i "peak" CK-MB se izdvojio kao nezavisni prediktor remodelovanja leve komore (OR 1,013; 95% CI 1,007-1,019; $p=0,013$) sa "cut off" vrednošću od 361 U/l ($p<0,0001$; AUC=0,757; senzitivnost 87,5%, specifičnost 61,07%).

Slično našem istraživanju, u REVE-2 studiji (206), u multivarijantnoj analizi, osim EF leve komore, nijedan od tri ispitivana laboratorijska parametra na prijemu (BNP, TnI i CRP) nije se pokazao kao nezavisni prediktor remodelovanja leve komore. Međutim, nakon mesec dana od infarkta miokarda, povišene vrednosti TnI ($p=0,006$) i BNP ($p=0,031$) bile su prediktori remodelovanja leve komore. Incidenca remodelovanja kod pacijenata koji su imali BNP >95 pg/ml i TnI $\geq 0,05$ ng/ml mesec dana od infarkta miokarda iznosila je 68%.

"Peak" CK-MB je u različitim studijama, koje su veličinu infarkta procenjivale putem MRI pregleda, proglašen kao nezavisni prediktor veličine infarkta, disfunkcije leve komore i jednogodišnjeg ishoda (224,225).

Osim poznatih i do sada dobro ispitanih laboratorijskih markera, pokušali smo da identifikujemo neke od parametara AB statusa kao prediktore remodelovanja leve komore. Kako nakon okluzije koronarne arterije, u uslovima ishemije, nastaje intracelularna acidoza, a uspostavljanjem koronarnog protoka, svi mehanizmi koji učestvuju u reperfuzionom oštećenju

nastoje da što pre regulišu intracelularni pH, postavlja se pitanje da li nam merenje određenih parametara AB statusa u arterijskoj krvi može ukazati na stepen reperfuzinog oštećenja i stratifikovati pacijente pod rizikom za remodelovanje. U dosadašnjim istraživanjima pojedini parametri AB statusa su se izdvojili kao nezavisni prediktori intrahospitalnih komplikacija i intrahospitalnog mortaliteta. Međutim, nema podataka o parametrima AB statusa kao prediktorima remodelovanja.

Kada posmatramo prisustvo metaboličke acidoze merene preko svakog pojedinačnog parametra ($\text{pH}<7,35$, $\text{BE}<-3$, $\text{HCO}_3^-<22$, $\text{AG}>12$, $\text{laktat}>2$ i $\text{Cl}^-/\text{Na}^+<0,79$) pre pPCI, u grupi pacijenata sa remodelovanjem leve komore, pacijenti su statistički značajno češće imali metaboličku acidozu definisanu preko vrednosti laktata $>2\text{mmol/l}$ ($p=0,001$), dok u pogledu drugih parametara AB statusa nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata sa i bez remodelovanja leve komore. Posmatrajući iste parametre AB statusa nakon pPCI, univarijantnom logističkom regresionom analizom, izdvojilo se više parametara: $\text{BE}<-3$ ($p=0,001$), $\text{HCO}_3^-<22$ ($p=0,029$), $\text{AG}>12$ ($p=0,001$) i $\text{laktat}>2$ ($p=0,001$). Multivarijantnom regresionom analizom posmatranih parametara nakon pPCI, kao statistički značajni nezavisni prediktori za nastanak remodelovanja leve komore izdvajaju se $\text{AG}>12$ (OR 2,929; 95% CI 1,057-8,113; $p=0,039$) i $\text{laktat}>2$ (OR 2,193; 95% CI 1,103-4,360; $p=0,025$) što znači da će pacijenti sa AG nakon pPCI $>12\text{ mmol/l}$ imati skoro tri puta, a pacijenti sa laktatom nakon pPCI $>2\text{mmol/l}$ dva puta veću verovatnoću za nastanak remodelovanja leve komore. Nakon 24h od pPCI, kao nezavisni prediktor u multivarijantnoj analizi izdvojio se $\text{laktat}>2$ (OR 20,029; 95% CI 5,374-74,654; $p<0,0001$), što znači da će pacijenti koji nakon 24h imaju $\text{laktat}>2\text{ mmol/l}$ imati 20 puta veći rizik za nastanak remodelovanja leve komore.

Multivarijantnom regresionom analizom svih laboratorijskih parametara na prijemu, kao najjači statistički značajan prediktor remodelovanja leve komore izdvojio se laktat (OR=1,646; 95% CI 1,015-2,670; $p=0,043$), što nam govori da sa povećanjem vrednosti laktata za jednu jedinicu mere, verovatnoća da pacijent ima remodelovanje leve komore je 1,6 puta veća. Sledeći po jačini statistički značajni prediktor je AG (OR=1,231; 95% CI 1,065-1,423; $p=0,005$).

Multivarijantnom analizom svih poznatih faktora, koji doprinose nastanku remodelovanja leve komore uključujući laboratorijske, ehokardiografske i angiografske parametre, na drugom mestu nakon MBG 0-2 (OR 17,079; 95% CI 3,776-77,255; $p<0,0001$), izdvojio se laktat 24h od pPCI (OR 8,2; 95% CI 2,55-26,37; $p<0,0001$). Pacijenti sa laktatom $>2\text{ mmol/l}$ nakon 24h od

pPCI imaju 8,2 puta veću šansu za remodelovanje leve komore (AUC 0,775; senzitivnost 72,92%, specifičnost 72,5%). Posle laktata kao nezavisni prediktori slede već ispitani laboratorijski markeri NT-proBNP 48-72h od pPCI i "peak" CK-MB.

Rezultati našeg istraživanja mogu da imaju veliki praktični značaj jer jednostavnim izvođenjem gasnih analiza arterijske krvi i određivanjem acidobaznog statusa unutar 1-2 minute, možemo dosta nezavisno od poznavanja angiografskih i ehokardiografskih parametara, prepoznati pacijente pod rizikom, kako od razvoja srčane slabosti, razvoja VA, tako i razvoja remodelovanja leve komore. Ovi rezultati imaju poseban značaj, jer ispitivana grupa pacijenata predstavlja relativno homogenu grupu, koja je isključila pacijente sa teškom formom srčane slabosti na prijemu (Killip 3 i 4), prethodno revaskularizovane pacijente, pacijente sa prethodnim infarktom miokarda, sa teškom bubrežnom insuficijencijom, neregulisanim dijabetesom, sve one kategorije koje same po sebi ukazuju na rizičnu grupu pacijenata i zahtevaju intenzivniji monitoring i praćenje.

VII ZAKLJUČCI:

Srčana slabost (edem pluća i kardiogeni šok)

1. Od svih laboratorijskih parametara, *laktat* se pokazao kao najjači nezavisni prediktor razvoja edema pluća/kardiogenog šoka sa "cut off" vrednošću od 2,0 mmol/l.
2. Kao jedini nezavisni angiografski prediktor razvoja edema pluća/kardiogenog šoka izdvojio se *MBG ("Myocardial Blush Grade") 0-2*.
3. Ehokardiografski parametri *ESVI i SV* izdvojili su se kao nezavisni prediktori razvoja edema pluća/kardiogenog šoka.
4. Najznačajniji nezavisni prediktori AB statusa za nastanak edema pluća/kardiogenog šoka jesu *laktat >2 mmol/l* pre i nakon pPCI i *BE<-3 mmol/l* nakon pPCI.

Ventrikularne aritmije (VA)

5. Od svih laboratorijskih parametara, kao nezavisni prediktori nastanka VA izdvojili su se *AG i CK-MB*.
6. Najznačajniji nezavisni prediktori AB statusa za pojavu VA jesu *AG>12 mmol/l* pre i nakon pPCI i *BE<-3 mmol/l* nakon pPCI.

MACE

7. Od laboratorijskih parametara na prijemu, kao nezavisni prediktori pojave jednogodišnjeg MACE izdvojili su se *AG, vrednost leukocita i NT-proBNP*.
8. Kao jedini statistički značajan angiografski nezavisni prediktor razvoja MACE izdvojio se *MBG 0-2*.

Veličina infarkta

9. Jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji veličine infarkta posmatrano preko AUC za CK-MB daju laboratorijski prediktori *leukociti 24h od pPCI, "peak" CRP i BE nakon pPCI*. Statistički najjači prediktor je BE nakon pPCI sa koeficijent beta -0,250.
10. Posmatrajući ehokardiografske i angiografske parametre, jedinstveni statistički značajan doprinos predikciji veličine infarkta daju *inicijalni TIMI protok, EF i EDVLV*. Statistički najjači prediktor je inicijalni TIMI protok sa koeficijentom beta -0,282.

Remodelovanje leve komore

11. Od svih ehokardiografskih parametara, kao nezavisni prediktor za nastanak remodelovanja leve komore, izdvojila se **EF**.
 12. Nalaz **MBG 0-2** nakon pPCI predstavlja jedini angiografski nezavisni prediktor razvoja remodelovanja leve komore.
 13. Od svih laboratorijskih parametara, kao nezavisni prediktori remodelovanja leve komore izdvojili su se *laktat*, *AG*, *glikemija na prijemu*, *"peak" CRP*, *NT-proBNP 48-72h od pPCI* i *"peak" CK-MB*. Najjači nezavisni prediktor remodelovanja leve komore je **laktat**.
 14. Od svih parametara AB statusa, koji ukazuju na metaboličku acidozu, kao nezavisni prediktori remodelovanja leve komore izdvojili su se **laktat > 2 mmol/l pre i nakon pPCI** i **AG > 12 mmol/l nakon pPCI**.
 15. Multivarijantnom analizom poznatih faktora koji doprinose nastanku remodelovanja leve komore, kao nezavisni prediktori izdvojili su se *EF*, *MBG 0-2*, *laktat 24h od pPCI*, *NT-proBNP 48h-72h od pPCI* i *"peak" CK-MB*. Najjači nezavisni prediktori nastanka remodelovanja leve komore jesu **MBG 0-2 i laktat 24h od pPCI**.
- .

VIII LITERATURA:

1. George Dock: A Bibliography of His Writings with Reproductions of the Original Texts of "Notes on the Coronary Arteries". *Ann Intern Med* 1992;117:624. doi: 10.7326/0003-4819-117-7-624_4.
2. Acierno LJ. *The History of Cardiology*. New York: The Parthenon Publishing Group; 1994.
3. Osler W. *The Principle and Practice of Medicine*. New York: D. Appleton; 1892.
4. Brauwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1998;352:1771–4.
5. Obrastzow WP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med* 1910;71:116–32.
6. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015–20.
7. Sarmento-Leite R, Krepsky AM, Gottschall CAM. Acute Myocardial Infarction. One Century of History. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:602–10.
8. Friedberg CK, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA* 1939;112:1675–9.
9. World Health Organization. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. In: Report No. Eur 8201(5). Geneva: World Health Organization; 1971.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–38; *Circulation* 2007;116:2634–53; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173–95.
11. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, Lisheng L; Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139–46.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67; *Circulation* 2012;126:2020–35; *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD: the Executive Group on behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;00:1–33.
14. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P, on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38(3):143–53.
15. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943–57.
16. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35(29):1957–70.
17. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrom T, Grande P, Saunamaki K, Jorgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2101–8.
18. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56(5):786–94.

19. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of haemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;58(4):485–502.
20. Johnson AJ, Tillet WS: The lysis in rabbits of intravascular blood clots by the streptococcal fibrinolytic system [streptokinasis]. *J Exp Med* 1952; 95:449–63.
21. Verstraete M. Thrombolytic therapy in recent myocardial infarction. In: Meltzer LE, Dunning AJ, eds. *Textbook of coronary care*. Amsterdam: Excerpta Medica 1972:643–59.
22. Chazov EI, Matveeva LS, Karsch KR, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv* 1976;48(4):8–19.
23. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979;2:354–63.
24. DeWood MA, Spires J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
25. Gruppo Italiano Per lo Studio Della Streptochinase Nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;327:397–402.
26. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2(8607):349–60.
27. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978(1):263.
28. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
29. The GUSTO II Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
30. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92(7):824–6.
31. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95(1):100–1
32. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–88.
33. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114(19):2019–25.
34. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F, STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–87.
35. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771–5.
36. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;00:1–66.
37. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;30(2):183–91.
38. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154(6):1065–71.

39. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223–5.
40. Brodie BR, Gersh BJ, Stuckey T, Witzembichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. When is door-to-balloon time critical? Analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:407–13.
41. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003;108:1084–8.
42. Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Cox DA, Webb JG, Brodie BR, Griffin JJ, Martin JL, Fahy M, Mehran R. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials. *Am J Cardiol* 2007;100:1370–5.
43. Blankenship JC, Skelding KA, Scott TD, Berger PB, Parise H, Brodie BR, et al. Predictors of reperfusion delay in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention from the HORIZONS-AMI trial. *Am J Cardiol* 2010;106:1527–33.
44. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tcheng JE, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2006;151:1231–8.
45. Maeng M, Nielsen PH, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT, Andersen HR; DANAMI-2 Investigators. Time to treatment and three-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction—a DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) substudy. *Am J Cardiol* 2010;105:1528–34.
46. Gibson CM, Maehara A, Lansky AJ, Wohrle J, Stuckey T, Dave R, et al. Rationale and design of the INFUSE-AMI study: a 2x2 factorial, randomized, multicenter, single-blind evaluation of intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;161:478–86.
47. Brener SJ, Moliterno DJ, Aylward PE, van't Hof AW, Ružyllo W, O'Neill WW, et al. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. *Eur Heart J* 2008;29:1127–35.
48. Hudson MP, Armstrong PW, O'Neil WW, Stebbins AL, Weaver WD, Widimsky P, Aylward PE, et al. Mortality implications of primary percutaneous coronary intervention treatment delays: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:183–92.
49. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;303:2148–55.
50. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Johnsen SP, Vach W, et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med* 2011;155:361–7.
51. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2007;22:883–8.
52. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–22.

53. Niccoli N, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281–92.
54. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42–6.
55. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1739–46.
56. Ndrepepa G, Schomig A, Kastrati A. Efficacy of reperfusion with primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011;1047–8.
57. Brener SJ, Mehran R, Brodie BR, Guagliumi G, Witzenbichler B, Cristea E, Xu K, Lansky AJ, Stone GW. Predictors and implications of coronary infarct artery patency at initial angiography in patients with acute myocardial infarction (from the CADILLAC and HORIZONS-AMI Trials). *Am J Cardiol* 2011;108:918–23.
58. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van't Hof A, Hoorntje J, Dambrink J, Gosslink AT, de Boer MJ, Suryapranata H. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1363–7.
59. Schaaf MJ, Mewton N, Rioufol G, Angoulvant D, Cayla G, Delarche N, et al. Pre-PCI angiographic TIMI flow in the culprit coronary artery influences infarct size and microvascular obstruction in STEMI patients. *J Cardiol* 2016;67(3):248–53.
60. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;76(5):1713–9.
61. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38(2):291–300.
62. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357(11):1121–35.
63. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *Clin Invest* 2013;123(1):92–100.
64. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Cyclosporine A at reperfusion reduces infarct size in pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24(1):85–7.
65. Hearse DJ, Tosaki A. Free radicals and reperfusion induced arrhythmias: protection by spin trap agent PBN in the rat heart. *Circ Res* 1987;60(3):375–83.
66. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning hibernation and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998;97(18):1848–67.
67. Krug A, Du Mesnil de Rochement R, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19(1):57–62.
68. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the “no reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(3):593–8.
69. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17(10):2572–80.
70. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, Wöhrle J, Kestler HA. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26(6):549–57.
71. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38:291–300.
72. Na HS, Kim YI, Yoon YW, Han HC, Nahm SH, Hong SK. Ventricular premature beat-driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation in a cat model of regional ischemia. *Am Heart J* 1996;132:78–83.

73. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:579–88.
74. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L’Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–8.
75. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037–44.
76. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375: 727–34.
77. Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1055–63.
78. Hausenloy DJ, Kharbanda R, Rahbek SM, Moller UK, Ravkilde J, Okkels JL, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients presenting with an ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015;36:1846–8.
79. Heusch G. Postconditioning. Old wine in a new bottle? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1111–2.
80. Inverte J, Barba I, Hernando V, Garcia-Dorado D. Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium. *Cardiovasc Res* 2009;81:116–22.
81. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J*. 2017; 38:935–41.
82. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982;65(7):1446–50.
83. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161–72.
84. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997;96:4065– 82.
85. Erlebacher JA, Weiss JL, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Early dilation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:201–8.
86. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2981–8.
87. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988;78(1):186–201.
88. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial response to infarction in the rat: morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol* 1985;118:484–92.
89. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003;9:350–3.
90. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002;106:2351–7.
91. Garber L, McAndrew TC, Chung ES, Stancak B, Svendsen JH, Monteiro J, et al. Predictors of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction in Patients With a Patent Infarct Related Coronary Artery After Percutaneous Coronary Intervention (from the Post-Myocardial Infarction Remodeling Prevention Therapy [PRomPT] Trial). *Am J Cardiol* 2018;121(11):1293–8.

92. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151(2):419–25.
93. Salehi N, Maleki M, Noohi F, Sadeghpour A, Abadi MNA, Haghghi SZO, Samiei N, Esmailzadeh M, Malek G. Left Ventricular Wall Motion Score Index as an Early Predictor of Hemodynamic State after Myocardial Infarction. *Iran Heart J* 2007;8(2):16–21.
94. Lang, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography* 2015;28:1–39.
95. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:431–5.
96. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction a population-based perspective. *Circulation* 2009;119(9):1211–9.
97. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *The National Registry of Myocardial Infarction. Circulation* 2002;105:2605–10.
98. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–9.
99. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1389–94.
100. Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace* 2014;16(11):1655–73.
101. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39(1):78–83.
102. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(3):200–7.
103. Liang JJ, Fender EA, Cha YM, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-term outcomes in survivors of early ventricular arrhythmias after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2016;117(5):709–13.
104. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867.
105. Mehta RH, Yu J, Piccini JP, Tchong JE, Farkouh ME, Reiffel J, Fahy M, Mehran R, Stone GW. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in

- patients undergoing primary percutaneous coronary intervention from the HORIZONS-AMI Trial. *Am J Cardiol* 2012;109:805–12.
106. Timmer JR, Breet N, Svilaas T, Haaksma J, Van Gelder IC and Zijlstra F. Predictors of ventricular tachyarrhythmia in high-risk myocardial infarction patients treated with primary coronary intervention. *Neth Heart J* 2010;18(3):122–8.
 107. Majidi M, Kosinski AS, Sana M, Al-Khatib SM, Lemmert ME, Smolders L, van Weert A, et al. Reperfusion ventricular arrhythmia ‘bursts’ in TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias. *Europace* 2008;10:988–97.
 108. Kleiman RB, Miller JM, Buxton AE, Josephson ME, Marchlinski FE. Prognosis following sustained ventricular tachycardia occurring early after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:528–33.
 109. Adhar GC, Larson LW, Bardy GH, Greene HL. Sustained ventricular arrhythmias: differences between survivors of cardiac arrest and patients with recurrent sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:159–65.
 110. Popovic AD, Neskovic AN, Pavlovski K, Marinkovic J, Babic R, Bojic M, et al. Association of ventricular arrhythmias with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart* 1997;77:423–7.
 111. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
 112. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
 113. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after myocardial infarction. The REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275–84.
 114. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1994;90:2658–65.
 115. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561–82.
 116. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529–55.
 117. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, Memisha G, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004;109:1704–6.
 118. Wang YC, Hwang JJ, Hung CS, Kao HL, Chiang FT, Tseng CD. Out-come of primary percutaneous coronary intervention in octogenarians with acute myocardial infarction. *J Formos Med Assoc* 2006;105(6): 451–8.
 119. Brogan RA, Malkin CJ, Batin PD, Simms AD, Mc Lenachan JM, Gale CP. Risk stratification for ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *World J Cardiol* 2014;6:865–73.
 120. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, et al. Short and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2007;22(12):883–8.
 121. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with

- ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(6):704–11.
122. Naber CK, Mehta RH, Jünger C, Zeymer U, Wienbergen H, Sabin GV, et al. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2009;103(5):583–7.
 123. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373:1798–807.
 124. David RB, Almeida ED, Cruz LV, Sebben JC, Feijó IP, Schmidt KE, Avena LM, et al. Diabetes mellitus and glucose as predictors of mortality in primary coronary percutaneous intervention. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:323–30.
 125. Hoebers LP, Damman P, Claessen BE, Vis MM, Baan J Jr, van Straalen JP, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(1):53–9.
 126. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006;27(11):1289–97.
 127. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, Gusev NB: Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Mosc)* 1999;64:969–85.
 128. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902–912.
 129. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, Calzolari C, Trinquier S, Nigond J, Pau B: Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996; 29:587–94.
 130. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, Eigler N, Shah PK, Cercek B. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1611–6.
 131. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307(17):1817–26.
 132. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92(6):1558–64.
 133. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, Hall C, McCabe CH, Braunwald E. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):1988–95.
 134. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Hauber BJ, et al. Predictive value of NT-proBNP after acute myocardial infarction: Relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011;147(1):118–23.
 135. Zhang R, Zhang YY, Huang XR, Wu Y, Chung AC, Wu EX, Szalai AJ, Wong BC, Lau CP, Lan HY. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II–induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension* 2010;55:953–60.
 136. Orn S, Manhenke C, Ueland T, Damås JK, Mollnes TE, Edvardsen T, Aukrust P, Dickstein K. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:1180–6.
 137. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20(1):257.
 138. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1967–71.
 139. Fletcher WM. Lactic acid in amphibian muscle. *J Physiol* 1907;35(4):247–309.

140. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am J Med* 1961;30:840–8.
141. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970;41(6):989–1001.
142. Cady LD Jr, Weil MH, Afifi AA, Michaels SF, Liu VY, Shubin H. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med* 1973;1(2):75–80.
143. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM, Parrillo JE. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33(6):970–7.
144. Wong HR, Lindsell CJ, Pettila V, Meyer NJ, Thair SA, Karlsson S, et al. A multibiomarker based outcome risk stratification model for adult septic shock. *Crit Care Med* 2014;42:781–9.
145. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(1):114–9.
146. MacKenzie GJ, Taylor SH, Flenley DC, McDonald AH, Staunton HP, Donald KW. Circulatory and respiratory studies in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Lancet* 1964;2:825–32.
147. Valente S, Lazzeri C, Vecchio S, Giglioli C, Margheri M, Bernardo P, et al. Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Int J Cardiol* 2007;114:176–82.
148. Pilcher J, Nagle RE. Acid–base imbalance and arrhythmias after myocardial infarction. *Br Heart J* 1971;33:526–33.
149. Kellum JA. Disorders of acid–base balance. *Crit Care Med* 2007;35:2630–6.
150. Corey HE. Bench-to-bedside review. Principles of acid-base physiology. *Crit Care* 2005;9:184–92.
151. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid–base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2246–51.
152. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Venrice E, et al. Comparison of three different of evaluation of metanolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35:1264–70.
153. Sahu A, Cooper HA, Panza JA. The initial anion gap is a predictor of mortality in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2006;17:409–12.
154. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Acid–base imbalance in uncomplicated acute myocardial infarction: the role of tissue acidosis. *Intern Emerg Med* 2010;5:61–6.
155. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Evaluation of acid-base balance in ST-elevation myocardial infarction in the early phase: a prognostic tool? *Coron Artery Dis* 2010;21(5):266–72.
156. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 2008;63:294–301.
157. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tibby SM, Murdoch IA. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2001(27):828–35.
158. Sahu A, Cooper HA, Panza JA. The initial anion gap is a predictor of mortality in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2006;17:409–12.
159. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
160. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(1):1–135.
161. Spyridopoulos I, Noman A, Ahmed JM, Das R, Edwards R, Purcell I, et al. Shock-index as a novel predictor of long-term outcome following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:270–7.

162. Jung R. "Evaluacija rezultata lečenja obolelih od infarkta miokarda u jedinici kardiološke intenzivne nege na osnovu stratifikacije njihovog stanja pri prijemu". Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; Novi Sad:2001.
163. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1035–8.
164. Hartman MHT, Eppinga RN, Vlaar PJJ, Lexis CPH, Lipsic E, Haeck JDE, van Veldhuisen DJ, van der Horst ICC, van der Harst P. The contemporary value of peak creatine kinase-MB after ST-segment elevation myocardial infarction above other clinical and angiographic characteristics in predicting infarct size, left ventricular ejection fraction, and mortality. *Clin Cardiol* 2017;40(5):322–8.
165. He PC, Duan CY, Liu YH, Wei XB, Lin SG. N-terminal pro-brain natriuretic peptide improves the C-ACS risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):255.
166. Cochet A, Zeller M, Cottin Y, Robert-Valla C, Lalande A, L'Huillier I, et al. The extent of myocardial damage assessed by contrast-enhanced MRI is a major determinant of N-BNP concentration after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004;6(5):555–60.
167. Zen Rx, Li XL, Zhang MZ, Wang XW, Guo YI, Zhu CG, et al. Preprocedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a useful marker for predicting periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention in diabetic patients without cardiac dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75(7):568–77.
168. Appleby MA, Angeja BG, Dauterman K, Gibson CM. Angiographic assessment of myocardial perfusion: TIMI myocardial perfusion (TMP) grading system. *Heart* 2001;86(5):485–6.
169. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107(16):2115–9.
170. Broderick TM, Bourdillon PDV, Ryan T, Feigenbaum H, Dillon JC, Armstrong WF. Comparison of regional and global left ventricular function by serial echocardiograms after reperfusion in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;2:315–23.
171. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25(8):680–7.
172. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
173. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461–71.
174. Vicent L, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ, Díez-Delhoyo F, González-Saldivar H, Bruña V, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion. *Int J Cardiol* 2017;248:46–50.
175. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clin Cardiol* 2011;34(7):410–4.
176. Auffret V, Laurent G, Gilard M, Hacot JP, Filippi E, Delaunay R et al. Incidence, timing, predictors and impact of acute heart failure complicating ST-segment elevation myocardial infarction in patients treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016;221:433–42.
177. Consuegra-Sánchez L, Jaulent-Huertas L, Vicente-Gilabert M, Escudero-García G, Díaz-Pastor Á, Galcerá-Tomás J, Melgarejo-Moreno A. Heart failure complicating acute myocardial infarction. Does the time of presentation matter? *Int J Cardiol* 2015;204:48–50.

178. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1202–9.
179. Mehta RH, Harjai KJ, Boura J, Grines L, Stone GW, O'Neill W, Grines CL, Grines CL; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1765–72.
180. Kapur S, Wasserstrom JA, Kelly JE, Kadish AH, Aistrup GL. Acidosis and ischemia increase cellular Ca²⁺ transient alternans and repolarization alternans susceptibility in the intact rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:1491–512.
181. Nagai T, Anzai T, Kaneko H, Anzai A, Mano Y, Nagatomo Y, et al. Impact of systemic acidosis on the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction. *Circ J* 2010;74:1808–14.
182. Califf RM, Pieper KS, Lee KL, De Werf F, Simes RJ, Armstrong PW, Topol EJ. Prediction of 1-year survival after thrombolysis for acute myocardial infarction in the global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries trial. *Circulation* 2000;101:2231–8.
183. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):591–7.
184. Tabor JR, Pyda M, Kociemba A, Janus M, Lanocha M, Siniawski A. Influence of inflammatory response on infarct size and microvascular obstruction estimated by cardiac magnetic resonance in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:160.
185. Omura T, Teragaki M, Tani T, Yamagishi H, Yanagi S, Nishikimi T, Yoshiyama M, Toda I, Akioka K, Takeuchi K. Estimation of infarct size using serum troponin T concentration in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1993;57:1062–70.
186. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem* 2002;48:1432–6.
187. Tzivoni D, Koukoui D, Guetta V, Novack L, Cowing G, for the CASTEMI Study Investigators. Comparison of Troponin T to Creatine Kinase and to Radionuclide Cardiac Imaging Infarct Size in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty. *Am J Cardiol* 2008;101:753–7.
188. Schaaf M, Huet F, Akodad K, Gorce-Dupuy AM, Adda J, Macia JC, et al. Which high-sensitivity troponin variable best characterizes infarct size and microvascular obstruction? *Arch Cardiovasc Dis* 2019, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.12.001>
189. Mills JS, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Nicolau JC, Ruzyllo W, Adams PX, Todaro TG, Armstrong PW, Granger CB and for the CARDINAL investigators. Prediction of enzymatic infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2012;23:118–25.
190. Ravingerova T, Neckar J, Kolar F. Ischemic tolerance of rat hearts in acute and chronic phases of experimental diabetes. *Mol Cell Biochem* 2003;249:167–74.
191. Tani M, Neely JR. Hearts from diabetic rats are more resistant to in vitro ischemia: possible role of altered Ca²⁺ metabolism. *Circ Res* 1988;62:931–40.
192. Stone G, Cox D, Garcia E, Brodie B, Morice M, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636–41.
193. Lonborg J, Vejlstrup N, Kelbaek H, Holmvang L, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Ahtarovski KA, Bøtker HE, Kim WY, Clemmensen P, Engstrøm T. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation myocardial infarction predicts

- long-term clinical outcome: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:387–95.
194. Nijveldt R, Hofman M, Hirsch A, Beek A, Umans V, Algra P, Piek JJ, van Rossum AC. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study. *Radiology* 2009;250:363–70.
 195. Wu E, Ortiz JT, Lee DC, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or endsystolic volume index: prospective cohort study. *Heart* 2008;94:730–6.
 196. Ibrahim T, Nekolla SG, Hornke M, et al. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m sestamibi. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):544–52.
 197. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1641–5.
 198. Xiaozhou H, Jie Z, Li Z, Liyan C. Predictive value of the serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal* 2006;20(1):19–22.
 199. Steen H, Futterer S, Merten C, Junger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9(5):749–58.
 200. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, El Behlgi R, Faure A, Michotey MO, Beranger N, Roul G, Schneider F, Bareiss P, Monassier JP. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:116–27.
 201. Haase J, Bayar R, Hackenbroch M, Stoßrger H, Hofmann M, Schwartz CE, Reinemer H, Schwartz F, Ruef J, Sommer T. Relationship between size of myocardial infarctions assessed by delayed contrast-enhanced MRI after primary PCI, biochemical markers, and time to intervention. *J Interv Cardiol* 2004;17:367–73.
 202. Ferrari JP, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Gottschall CAM, Moreira DM. Correlation between leukocyte count and infarct size in ST segment elevation myocardial infarction; *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2016;1(1):44–8.
 203. Sutton MSJ, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, Rouleau J, Parker JO, Arnold MO, Sussex B. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction baseline predictors and impact of long-term use of captopril: Information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997;96:3294–9.
 204. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nugue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEtriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol* 2006;98:1144–9.
 205. Fertin M, Hennache B, Hamon M, Ennezat PV, Biaisque F, Elkohen M, et al. Usefulness of serial assessment of B-type natriuretic peptide, troponin I, and C reactive protein to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (from the REVE-2 Study). *Am J Cardiol* 2010;106:1410–6.
 206. Bauters C, Fertin M, Delhay C, Goeminne C, Le Tourneau T, Lamblin N, de Groote P. Late recovery in left ventricular systolic function after discharge of patients with a first anterior myocardial infarction. *Arch of Cardio Dis* 2010;103:538–45.
 207. Farag EM, Al-Daydamony MM. Symptom-to-balloon time and myocardial blush grade are predictors of left ventricular remodeling after successful primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc J Afr* 2017;28(3):186–190.
 208. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2007;22(12):883–8.

209. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(6):704–11.
210. Naber CK, Mehta RH, Jünger C, Zeymer U, Wienbergen H, Sabin GV, et al. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2009;103(5):583–7.
211. van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302–6.
212. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) Study Group. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality following thrombolytic administration. *Circulation* 2000;101:125–30.
213. Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K, Gibbons RJ, Rumberger JA. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:567–73.
214. Ørn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T, Dickstein K. Effect of left ventricular scar size, location, and transmuralty on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:1109–14.
215. Hamdan A, Kornowski R, Lev EI, Sagie A, Fuchs S, Brosh D, Battler A, Assali AR. Impact of myocardial blush on left ventricular remodeling after first anterior myocardial infarction treated successfully with primary coronary intervention. *IMAJ* 2010;12:211–15.
216. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation* 2004;109(8): 958–61.
217. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002;106(3):313–8.
218. Prasad A, Gersh BJ, Mehran R, Brodie BR, Brener SJ, Dizon JM, et al. Effect of ischemia duration and door-to-balloon time on myocardial perfusion in ST-segment elevation myocardial infarction: an analysis from HORIZONS-AMI trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2015;8(15):1966–74.
219. Garber L, McAndrew TC, Chung ES, Stancak B, Svendsen JH, Monteiro J, et al. Predictors of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction in Patients With a Patent Infarct Related Coronary Artery After Percutaneous Coronary Intervention (from the Post-Myocardial Infarction Remodeling Prevention Therapy [PRomPT] Trial). *Am J Cardiol* 2018;121(11):1293–8.
220. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau J-L, Menapace F, Arnold JMO, Hennekens C, Pfeffer MA. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med* 2001;134:451–8.
221. Nijland F, Kamp O, Verhorst PMJ, De Voogt WG, Bosch HG, Visser CA. Myocardial viability: impact on left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. *Heart* 2002;87:17–22.
222. Hsu JT, Chung CM, Chu CM, Lin YS, Pan KL, Chang JJ, et al. Predictors of Left Ventricle Remodeling: Combined Plasma B-type Natriuretic Peptide Decreasing Ratio and peak Creatine Kinase-MB. *Int J Med Sci* 2017;14(1):75–85.

223. Ang DS, Kong CF, Kao MP, Struthers AD. Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities. *Am Heart J* 2009;158(1):133–40.
224. Mayr A, Mair J, Klug G, Schocke M, Pedarnig K, Trieb T, et al. Cardiac troponin T and creatine kinase predict mid-term infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction: a cardiac MR study. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(4):847–54.
225. Dohi T, Maehara A, Brener SJ, Généreux P, Gershlick AH, Mehran R, et al. Utility of peak creatine kinase-MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE-AMI trial). *Am J Cardiol* 2015;115(5):563–70.

IX LISTA SKRAĆENICA

- AB - acidobazni status
ACC/AHA - Američki koledž kardiologa/Američko udruženje za srce (*eng. American College of Cardiology/American Heart Association*)
ACE - angiotenzin konvertujući enzim
ADA - Američka asocijacija za dijabetes (*eng. American Diabetes Association*)
AIM - akutni infarkt miokarda
ANP - atrijalni natriuretski peptid
ASS - akutna srčana slabost
ATP - adenzin trifosfat
AUC - površina ispod krive (*eng. area under the curve*)
BARC - (*eng. Bleeding Academic Reseach Consortium*)
BE - bazni eksces
BIS - bolnički informacijski sistem
BMI - indeks telesne mase (*eng. body mass index*)
BMS - metalni stent (*eng. bare metal stent*)
BNP - moždani natriuretski peptid (*eng. brain natriuretic peptide*)
BSA - indeks telesne površine (*eng. body surfice area*)
CCS - Kanadsko kardiovaskularno udruženje (*eng. Canadian Cardiovascular Society*)
CE-CMR - kontrastom pojačana magnetna rezonanca srca (*eng. contrast-enhanced cardiac magnetic resonance*)
CI - srčani indeks (*eng. cardiac index*)
CIN - kontrastom indukovana nefropatija (*eng. contrast induced nephopathy*)
CK - kreatin kinaza
CK-MB - kreatin kinaza MB izoenzim
CMR – (*eng. cardiac magnetic resonance*)
CO - minutni volumen (*eng. cardiac output*)
CRP - C reaktivni protein
DES - lekom obloženi stent (*eng. drug eluting stent*)
DM - dijabetes melitus (*lat. diabetes mellitus*)
DTB - vreme od prijema u bolnicu do otvaranja arterije balonom (*eng. door to balloon*)
DTN - vreme od prijema u bolnicu do iniciranja fibrinolitičke terapije (*eng. door to needle*)
EF - istisna frakcija leve komore (*eng. ejection fraction*)
eGFR - procenjena brzina glomerularne filtracije (*eng. estimated glomerular filtration rate*)
EKG - elektrokardiogram
EP - edem pluća
ESC - Evropsko udruženje kardiologa (*eng. European Society of Cardiology*)
FMC - prvi medicinski kontakt (*eng. first medical contact*)
GPIIb/IIIa inhibitor - inhibitor glikoproteinskih receptora
GRACE - globalni registar akutnih koronarnih događaja (*eng. Global Registry of Acute Coronary Events*)
HBI - hronična bubrežna insuficijencija

HCO₃⁻ - bikarbonat
HLP - hiperlipoproteinemija
ICD - implantabilni kardioverter defibrilator (*eng. implantable cardioverter defibrillator*)
IKVBV - Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici
IP - ishemijsko postkondicioniranje
IRA - infarktna arterija (*eng. infarct related artery*)
IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (*eng. interventricular septum in diastole*)
JV - Jung varijabla
KKS - kompletna krvna slika
KŠ - kardiogeni šok
LAD-prednja descendentna koronarna arterija (*eng. left anterior descending*)
LCx - leva cirkumfleksna arterija (*eng. left circumflex artery*)
LDH - laktat dehidrogenaza
LVEDV - enddijastolni volumen leve komore (*eng. left ventricular end-diastolic volume*)
LVEDVI - enddijastolni volumni indeks leve komore (*eng. left ventricular end-diastolic volume index*)
LVEF - istisna frakcija leve komore (*eng. left ventricular ejection fraction*)
LVESV - endsistolni volumen leve komore (*eng. left ventricular end-systolic volume*)
LVESVI - endsistolni volumni indeks leve komore (*eng. left ventricular end-systolic volume index*)
LVIDd - enddijastolni dijametar leve komore (*eng. left ventricular internal dimension in diastole*)
LVIDs - endsistolni dijametar leve komore (*eng. left ventricular internal dimension in systole*)
MACE - veliki neželjeni kardijalni događaji (*eng. major adverse cardiac events*)
MAP - srednji sistemski krvni pritisak (*eng. mean arterial pressure*)
MBG - stepen miokardnog bojenja kontrastom (*eng. Myocardial Blush Grade*)
MINOCA- infarkt miokarda bez opstruktivne koronarne bolesti (*eng. Myocardial Infarction without Non Obstructive Coronary Arteries*)
MMPs - matriks metaloproteinaza
MPG - stepen miokardne perfuzije (*eng. Myocardial Perfusion Grade*)
MPTP - mitrohondrijalne permeabilne pore (*eng. mitochondrial permeability transition pore*)
MRI - magnetna rezonanca (*eng. magnetic resonance imaging*)
MVO - mikrovaskularna opstrukcija
NMR - nuklearna magnetna rezonanca
NRFMI - Nacionalni registar za infarkt miokarda (*eng. National Registry of Myocardial Infarction*)
NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije (*eng. Non ST Elevated Myocardial Infarction*)
NT-proBNP - N-terminal-proBNP (*eng. N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*)
PCI - perkutana koronarna intervencija (*eng. percutaneous coronary intervention*)
PDH - piruvat dehidrogenaza
PET - pozitron emisiona tomografija
PLWd - debljina posteriornog zida leve komore u dijastoli (*eng. posterolateral wall in diastole*);
pO₂ - parcijalni pritisak kiseonika
pPCI- primarna perkutana koronarna intervencija
PTCA - balon agnioplastika (*eng. percutaneous coronary transluminal coronary angioplasty*)
RAAS - renin angiotenzin aldosterone sistem
RCA - desna koronarna arterija (*eng. right coronary artery*)

RF - respiratorna frekvenca
RIC - udaljeno ishemijsko kondicioniranje (*eng. remote ischaemic conditioning*)
SF - srčana frekvenca
SH - stres hiperglikemija
ŠI - šok indeks (*eng. shock index*)
SPECT- perfuziona scintigrafija miokarda (*eng. single photon emission computed tomography*)
SPSS - programski statistički paket (*eng. Statistical Package for Social Sciences*)
STB - vreme od pojave bola do otvaranja infarktne arterije (*eng. symptoms to balloon*)
STEMI - infarkt miokarda sa ST elevacijom (*eng. ST Elevated Myocardial Infarction*)
SV - udarni volumen (*eng. stroke volume*)
SVI - indeks udarnog volumena leve komore (*eng. stroke volume index*)
TIMI - (*eng. Thrombolysis In Myocardial Infarction*)
TIV - totalno ishemijsko vreme
TnI - Troponin I
VA - ventrikularne aritmije
VF - ventrikularna fibrilacija
VT - ventrikularna tahikardija
WHF - Svetska zdravstvena federacija (*eng. World Health Federation*)
WHO - Svetska zdravstvena organizacija (*eng. World Health Organization*)
WMSI - zbirni indeks segmentne kinetike (*eng. wall motion score index*)