

Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Jelena V. Kostić

**Efekat vazodilatatornih lekova u akutnom
infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta
kod nastanka usporenog koronarnog protoka**

doktorska disertacija

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Jelena V. Kostić

**EFFECTS OF VASODILATING DRUGS
IN ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION WITH DEVELOPED SLOW CORONARY FLOW**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015.

MENTOR:

Prof. dr Branko Beleslin, redovni profesor na katedri kardiologije
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Milan Nedeljković**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. **Prof. dr Ana Djordjević-Dikić**, profesor Medicinskog fakulteta u
Beogradu
3. **Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić**, profesor na Medicinskom fakultetu u
Beogradu u penziji

DATUM ODBRANE: _____

Profesoru Branku Beleslinu, mentoru ovog rada, mom prijatelju i učitelju, sa kojim je i zamišljen ovaj rad, dugujem najveću zahvalnost za nesebičnu pomoć i stalnu podršku koju mi pruža od početka mog rada na klinici za Kardiologiju. Svakodnevna saradnja sa njim za mene predstavlja istinsku privilegiju.

Profesoru Milanu Nedeljkoviću iskreno zahvaljujem na prijateljskoj, stručnoj i organizacionoj podršci koju mi je pružao sve vreme tokom trajanja ovog istraživanja i izrade rada.

Profesorki Ani Djordjević-Dikić iskreno zahvaljujem na nesebičnoj prijateljskoj, stručnoj i organizacionoj pomoći koju mi je pružala sve vreme tokom trajanja ovog istraživanja i izrade rada.

Akademiku Profesoru Miodragu Ostojiću, najboljem direktoru klinike za Kardiologiju, koji me je bez rezerve primio i podržao kada sam prešla da radim na kliniku za Kardiologiju, zahvaljujem na neizmernoj pomoći bez koje ovaj rad ne bi nastao, kao i kasnije po odlasku u penziju na veoma korisnim sugestijama prilikom izrade i korekcija ovog rada.

Ogromna zahvalnost kolegama i osoblju Sale za kateterizaciju srca, Kabineta za ergometriju i funkcionalno ispitivanje i Urgentnog centra, bez kojih ovo kliničko istraživanje ne bi bilo moguće sprovesti.

Efekat vazodilatarnih lekova u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta kod nastanka usporenog koronarnog protoka

Jelena V Kostić

REZIME

Cilj: Bolesnici sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST-segmenta (STEMI) lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PPKI), uprkos brzom rešavanju stenozne epikardnog krvnog suda i uspostavljenju perfuzije, mogu razviti usporen koronarni protok kao posledicu disfunkcije mikrocirkulacije. Pokazano je da disfunkcija mikrocirkulacije dovodi do slabijeg oporavka funkcije leve komore tokom perioda praćenja. Mehanizam nastanka mikrovaskularne disfunkcije uzrokovan je različitim patofiziološkim procesima. Tokom vremena predlagani su različiti lekovi koji bi mogli da dovedu do poboljšanja mikrovaskularne funkcije kao što su nitroprusid, adenzin, verapamil, koji svojim dejstvom dovode do vazodilatacije i potencijalnog smanjenja nastanka usporenog protoka.

Nikorandil je nikotinamid estar, sa dvojnim mehanizmom delovanja. On dovodi do aktivacije kalijumovih ATP senzitivnih kanala (K-ATP) i vazodilatacije (donor azot oksida). Selektivnom aktivacijom K-ATP kanala na nivou sarkoleme i mitohondrija indukuje perifernu i koronarnu vazodilataciju smanjujući na taj način sistolno i dijastolno volumno opterećenje leve komore (preload i afterload). Značaj kalijumovih kanala u ishemijskom prekondicioniranju sugeriše da nikorandil može imati kardioprotektivni efekat. Kao takav može imati važnu ulogu u rešavanju nastanka usporenog protoka u akutnom infarktu miokarda smanjivanjem stepena oštećenja mikrovaskularne cirkulacije.

Metodologija: Ovo je bila monocentrična prospektivna studija kod koje su svi pacijenti imali prvi infarkt miokarda i nasumično su uključivani u grupu tretiranu Nikorandilom ili Kontrolnu grupu, koristeći permutovanu blok randomizaciju u cilju uspostavljanja ravnoteže u studiranoj populaciji shodno broju ispitanika. U ispitivanje je uključeno 64 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST segmenta, sa usporenim ili bez protoka na koronarnoj arteriji odgovornoj za infarkt miokarda. Obe grupe su imale po 32 bolesnika. Prosečna starost pacijenata u Nikorandil grupi bila je 56.5 ± 9.0 godina (muškaraca 26, žena 6), u Kontrolnoj grupi 59.8 ± 7.8 godina (muškaraca 22, žena 10; za starost $p=0.120$, za pol $p=0.389$). Dijagnoza

akutnog infarkta miokarda je postavljena na osnovu prisustva namanje 2 od 3 kriterijuma za dijagnozu infarkta miokarda: produženog tipičnog bola u grudima u trajanju od više od 20 minuta, na EKG nalazu ST elevacija više od 2mm u najmanje 2 susedna odvoda i rast kardiospecifičnih enzima (CK, CK MB) najmanje 2 puta viši od referentnih vrednosti. Pacijenti obe grupe bili su tretirani shodno važećim preporukama za STEMI. Pre dolaska u Salu za kateterizaciju svi pacijenti su dobili 600mg klopidogrela i 300mg acetilsalicilne kiseline. Primarna perkutana koronarna intervencija kod svih pacijenata rađena je u Sali za kateterizaciju srca, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Pre početka intervencije svi pacijenti su dobili intravenski Heparina (70IU x telesna težina). Perkutana koronarna intervencija radjena je na standardan način. Po potrebi radjena je aspiracija tromba, balon predilatacija, direktna ili ne implantacija stenta, postdilatacija, intrakoronarno davanje inhibitora GPIIb/IIIa. Nakon uspostavljanja perfuzije u infarktnoj arteriji i završetka intervencije vršeno je merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije RadianalyzertmXpress sistemom (St. Jude Medical, Minneapolis, Minnesota) žicom Radi wire 4.0 ili Radi wire 5.0 (RADI, Upsala, Sweden) koja je plasirana u distalni segment infarktne koronarne arterije. Posle registracije krvnih pritisaka u bazalnim uslovima, za maksimalnu vazodilataciju se koristila intrakoronarna primena papaverina u dozi od 15µg za levu koronarnu arteriju ili 10µg za desnu koronarnu arteriju u Kontrolnoj grupi. U Nikorandil grupi je nakon registracije krvnih pritisaka u bazalnim uslovima, intrakoronarno dat bolus nikorandila u dozi od 12mg i nakon 10 minuta ista merenja ponovljena su u uslovima maksimalne vazodilatacije sa papaverinom po istom principu kao u Kontrolnoj grupi. Elevacija ST-segmenta analizirana je na EKG-u pre intervencije i 60 minuta nakon završene PPKI od strane dva interventna kardiologa koji nisu bili upoznati sa bolesnicima. Svi koronarni angiogrami su snimani, i procenjivan je TIMI perfuzioni protok (Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade) i MBG (Myocardial Blush Grade) od strane dva interventna kardiologa koji nisu bili upoznati sa bolesnicima. Ehokardiografski pregled je izvođen u Kabinetu za ergometriju i funkcionalno ispitivanje, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Radjen je 2-D ehokardiografski pregled (Acuson Sequoia C256, Siemens Medical Solutions USA) u levom lateralnom ležećem položaju. Kod svakog pacijenta su rađeni standardni ehokardiografski preseki: parasternalni presek kratke i duge osovine, kao i apikalni presek sa evaluacijom 2, 4 i 5 srčanih šupljina. Svi ehokardiografski nalazi su interpretirani od strane kardiologa koji nije bio upoznat sa rezultatima ostalih ispitivanja. Za potrebe analize segmetne pokretljivosti leve

komore, leva komora je podeljena na 16 segmenata. Indeks pokretljivosti zida leve komore (wall motion score index, WMSI) je računat kao količnik ukupnog skora sa brojem segmenata. Za potrebe ehokardiografske analize, računata je kod svih pacijenata ejskciona frakcija po Simpson-ovoj metodi i indeks pokretljivosti zida leve komore dan posle primarne perkutane koronarne intervencije. Evaluacija koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem je vršena u Kabinetu za ergometriju i funkcionalno ispitivanje, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Evaluacija je vršena kod pacijenata u levom lateralnom ležećem položaju na aparatu Acuson Sequoia C256, Siemens Medical Solutions USA. Za procenu protoka u distalnom delu leve descedentne koronarne arteirija korišćen je modifikovani apikalni presek 3 šupljine, dok je za procenu koronarnog protoka u distalnom delu desne koronarne arterije ili cirkumfleksne arterije korišćen modifikovan uzdužni presek 2 šupljine. Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno ultrazvučnom sondom od 4 MHz. Za vizuelizaciju protoka u koronarnoj arteriji koristio se kolor Doppler sa usklađenim Nyquist limitom od 16-30cm/sekundi, dok je brzina protoka merena pulsni Doppler-om. Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno u uslovima vazodilatacije primenom adenzina intravenski u dozi od 140 μ g/kg telesne težine tokom 2 minuta. Dobijen je protok u bazalnim uslovima i pod uslovima vazodilatacije kao prosečna vrednost 3 uzastopna srčana ciklusa. Koronarna rezerva protoka je dobijena kao količnik dijastolne brzine protoka u uslovima vazodilatacije i dijastolne brzine protoka i miru. Svi pacijenti su praćeni klinički posle primarne perkutane koronarne intervencije. Kod pacijenata je posle 3 meseca rađena ponovni, kontrolni ehokardiografski pregled sa evaluacijom ejskcionne frakcije, indeksa pokretljivosti zida leve komore i merenje transtorakalne rezerve koronarnog protoka.

Rezultati: Nije bilo statistički značajne razlike medju grupama u totalnom vremenu trajanja ishemije $p=0.240$. Broj balon pre dilatacija, manuelnih tromboaspiracija, adminastracija GPIIb/IIIa inhibitora i postdilatacija bio je sličan u obe grupe. PPKI bila je angiografski uspešna kod svih pacijenata, postignut je TIMI3 protok, MBG3 nije dobijen samo kod tri pacijenta (Kontrolna grupa). Medju grupama nije bilo statistički značajne razlike u nivou kardiospecifičnih enzima (CK, Troponin), samo je CK MB bio niži kod pacijenata u Nikorandil grupi. Statistički nije postojala značajna razlika u rezoluciji ST-segmenta izmedju pacijentima obe grupe, ipak kod

pacijenata u Nikorandil grupi postojala je veća tendencija rezolucije ST-segmenta, 4.4 ± 2.3 mm u Kontrolnoj grupi naspram 5.3 ± 3.2 mm u Nikorandil grupi, $p=0.205$.

Indeks mikrovaskularne rezistencije bio je statistički značajno niži kod pacijenata u Nikorandil grupi pre i nakon davanja nikorandila, 14.0 ± 5.2 naspram 10.0 ± 3.7 mmHg, $p < 0.001$. Nije postojala statistički značajna razlika u merenju indeksa mikrovaskularne rezistencije medju grupama pre davanja nikorandila, dok je po njegovoj administraciji postojala statistički značajna razlika 10.0 ± 3.7 u Nikorandil grupi naspram 23.9 ± 20.9 mmHg u Kontrolnoj grupi, $p < 0.001$.

Merenjem koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem dan posle PPKI dobijene su statistički značajno veće vrednosti kod pacijenata u Nikorandil grupi u odnosu na Kontrolnu (2.69 ± 0.38 vs. 2.03 ± 0.41 , $p < 0.001$). Ehokardiografska analiza globalne funkcije leve komore kao i procena indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore merene istog dana kao i CFR bile su statistički značajno bolje kod pacijenata u Nikorandil u odnosu na Kontrolnu grupu (EF $56.6 \pm 6.6\%$ vs. $47.4 \pm 8.0\%$, $p < 0.001$; WMSI 1.14 ± 0.18 vs. 1.50 ± 0.27 , $p < 0.001$).

Nakon 3 meseca praćenja dobijene vrednosti ejskione frakcije, indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore i koronarne rezerve protoka merene neivazivnim putem statistički značajno su bile bolje kod pacijenata u Nikorandil u odnosu na Kontrolnu grupu (EF $57.5 \pm 6.2\%$ vs. 50.7 ± 7.0 , $p < 0.001$; WMSI 1.07 ± 0.08 vs. 1.34 ± 0.25 , $p < 0.001$). Merenje koronarne rezerve protoka pokazalo je dalje statistički značajno poboljšanje kod pacijenata u Nikorandil grupi 2.92 ± 0.54 u odnosu na dobijene vrednosti kod pacijenata u Kontrolnoj grupi 2.46 ± 0.36 , $p < 0.001$.

Zaključak: Administracija nikorandila intrakoronarno nakon primarne perkutane koronarne intervencije smanjujući mikrovaskularnu disfunkciju dovodi do značajno manjih vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije, utiče na poboljšanje koronarne rezerve protoka samim tim utiče na poboljšanje funkcije leve komore dan nakon intervencije kao i tokom perioda praćenja od 3 meseca. Merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije može imati prognostički značaj za oporavak globalne funkcije leve komore.

Ključne reči: STEMI; primarna PKI; nikorandil; mikrovaskularna disfunkcija; indeks mikrovaskularne rezistencije; koronarna rezerva protoka.

**EFFECTS OF VASODILATING DRUGS
IN ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION WITH
DEVELOPED SLOW CORONARY FLOW**

Jelena V. Kostić

SUMMARY

Objective: In patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (pPCI), despite early reperfusion and achievement of epicardial coronary artery patency, some patient's exhibit reduced or no coronary flow to distal microcirculation. This complication is not naïve, as it has been shown that patients with no-reflow phenomenon have worse myocardial function and prognosis in the long term follow-up. The mechanism of microcirculatory dysfunction is multifactorial with coronary vasospasm in the center of different pathophysiological mechanisms. Thus, several treatment options including nitroprusside, adenosine and verapamile, that all induce vasodilatation have been proposed to deal with reduced or no coronary flow.

Nicorandil is a nicotinamide ester with the dual mechanism of action, combining activation of ATP-sensitive potassium (K-ATP) channels with nitro-vasodilator (nitric oxide donor) actions. By selective activation of the K-ATP channels at the sarcolemmal and mitochondrial level, nicorandil induces coronary and peripheral vasodilatation, with subsequent reduction of preload and afterload. The role of the K-ATP channels in ischemic preconditioning suggests that nicorandil has cardioprotective effect. Considering those effects, it has been shown previously that nicorandil might have an important role in the treatment of no re-flow following primary PCI in acute myocardial infarction. In fact, nicorandil was suggested to reduce the degree of microvascular dysfunction.

Methodology: The study was designed as a single center prospective randomized controlled open label study. Sixty-four patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) were enrolled in the study and randomly assigned to nicorandil treatment (Nicorandil group) or control group (Control), using permuted blocks randomization in order to balance groups size.

Both groups were treated according to current recommendations for STEMI treatment, and nicorandil was administered in “top-of-the-treatment” manner. There were 32 patients (mean age 56.5 ± 9.0 years, male 26, female 6 patients) in the study group that received nicorandil, and 32 (mean age 59.8 ± 7.8 years, male 22, female 10 patients; $p=0.120$ for age, and $p=0.389$ for gender) in the Control group that did not receive any of the drugs that are suggested for the treatment of reduced or no flow to the distal microcirculation.

The diagnosis of STEMI was made according to chest pain of more than 20 minutes and ST segment elevation of more than 2mm in at least 2 contiguous leads, further confirmed by an increase in cardiospecific enzymes. Immediately, the patients were referred to pPCI with symptoms of STEMI of less than 12 hours of duration, and pretreated before arrival to catheterization laboratory with clopidogrel 600mg and aspirin 300mg. All patients clinically presented in catheterization laboratory as Killip Class I or II. Before starting pPCI of the culprit artery, all patients received intravenous heparin (70 IU/kg body mass). pPCI was performed in the usual manner. Balloon predilatation, thromboaspiration (6 or 7F Export aspiration catheter, Medtronic, USA) as well as administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were performed or administered when needed and left to the discretion of the operator.

Measurements of index of microcirculatory resistance (IMR) were performed with the Radianalyzer™Xpress measurement system (St. Jude Medical, Minneapolis, Minnesota) with the pressure wire (Certus, St. Jude Medical, USA) left in the distal part of the coronary artery. After measurement of the resting transit times with injection of 3-4mL of saline intracoronary, maximal hyperemia was induced by intracoronary bolus of papaverine (15mg for left coronary artery or 10mg for right coronary artery), and hyperemic mean transit times were obtained by again injecting intracoronary saline for three times (3-4mL per time).

In Nicorandil group, 12 mg of nicorandil was administered intracoronary, and same measurements were repeated 10 minutes after nicorandil administration in the same manner as previously described. In Nicorandil group we measured IMR twice – baseline and after nicorandil admission, and in Control group just once. IMR was calculated by multiplying distal pressure by hyperemic mean transit time.

ECG ST segment elevation was analyzed at baseline (before primary PCI) and 60 minutes after the end of the procedure, and the difference between basal and post PCI ST segment elevation was calculated. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade and Myocardial Blush

Grade (MBG) were analyzed before pPCI in all patients, after pPCI in the control group and after nicorandil administration in Nicorandil group. Two cardiologists who were not aware of the clinical data of the patients evaluated TIMI and MBG score.

Transthoracic echocardiogram (Acuson Sequoia C256, Siemens Medical Solutions USA) was performed on the day after the primary PCI with evaluation of myocardial function and coronary flow reserve. The volume and ejection fraction (EF) of the left ventricle were measured from the dimension and area obtained from orthogonal apical views (four and two-chamber) and then calculated by the modified Simpson method. A 17-segment model was used to determine systolic left ventricular (LV) function. Wall motion score index (WMSI) was obtained by dividing the sum of individual visualized segment scores by the number of visualized segments.

Transthoracic Doppler echocardiographic examination was performed with the commercially available digital ultrasound system (Acuson Sequoia C256, Siemens Medical Solutions USA) with 3V2C multifrequency transducer using second harmonic technology. After standard examination, distal left anterior descending artery or postero-descendant branch of right coronary artery was evaluated with 4 MHz transducer. For visualization of the flow in the coronary artery was used color Doppler matched Nyquist limit of 16-30cm / s, while the flow rate is measured by pulsed Doppler. For the evaluation of flow in the distal part of the left anterior descending artery was used the modified apical 3 cavities with acoustic window in the level of midclavicular line in the fourth and fifth intercostals spaces in the left lateral decubitus position. For the assessment of coronary flow in the distal right coronary artery standard apical longitudinal view was used.

From this position the probe is turned slightly anti-clockwise and leaned slightly forward, until a coronary flow in last interventricular sulcus using color Doppler is obtained. The sample pulse Doppler width of 5mm is placed on the color signal of a coronary artery in its distal part.

Spectral Doppler signal coronary artery shows a characteristic biphasic appearance with lower systolic and diastolic greater component. A sample volume (3-5mm wide) was positioned on the color signal of the distal infarct related artery. Flow velocity recordings were performed with the stable transducer position at rest and maximal hyperemia, which was induced by administration of intravenous adenosine (140mcg/kg over 2 minutes). Coronary flow reserve was obtained as the ratio of peak diastolic flow velocity during vasodilation and diastolic flow velocity at baseline. Follow-up echocardiographic examination with evaluation of ejection fraction, WMSI and coronary flow reserve was performed three months after pPCI.

Results: There were no statistically significant differences in ischemic time between the groups, although the patients randomized to Control group arrived later to primary PCI ($p=0.240$). The rate of balloon predilatation, manual thromboaspiration, administration of IIB/IIIa inhibitors and postdilatation were similar in both groups. PPCI was angiographically successful in all patients with TIMI 3 grade, MBG 3 grade was achieved in practically all patients (except in three patients in the control group). There were no statistically significant difference in cardiac markers (CK, Troponin), except for CK MB which was lower in the Nicorandil group.

We did not find statistically significant difference between Control and Nicorandil group regarding ST segment resolution although there was a tendency of smaller ST elevation in Nicorandil group - resolution of ST segment 60 minutes after primary PCI in Control group was $4.4\pm 2.3\text{mm}$ vs. $5.3\pm 3.2\text{mm}$ in Nicorandil group, $p=0.205$.

Index of microvascular resistance was statistically significantly lower in Nicorandil group after the administration of Nicorandil in comparison to baseline 14.0 ± 5.2 vs. $10.0\pm 3.7\text{mmHg s}$, $p<0.001$. There were no statistically significant difference in IMR measurement between groups before nicorandil administration. After administration of nicorandil we found statistically significant difference between groups regarding values of IMR 10.0 ± 3.7 vs. $23.9\pm 20.9\text{mmHg}$ in Control group ($p<0.001$).

Transthoracic Doppler derived CFR, performed the day after pPCI was statistically significantly higher in Nicorandil than Control group (2.69 ± 0.38 vs. 2.03 ± 0.41 , $p<0.001$). Ejection fraction and WMSI measured on the same day as transthoracic Doppler derived CFR was also statistically significantly better in Nicorandil vs. Control group (EF $56.6\pm 6.6\%$ vs. $47.4\pm 8.0\%$ with $p<0.001$; WMSI 1.14 ± 0.18 vs. 1.50 ± 0.27 , $p<0.001$).

Three month after primary PCI, ejection fraction, WMSI measured on the same day as transthoracic Doppler derived CFR were still statistically significantly better in Nicorandil vs. Control group: EF 57.5 ± 6.2 vs. $50.7\pm 7.0\%$ with $p<0.001$; WMSI 1.07 ± 0.08 vs. 1.34 ± 0.25 with $p<0.001$. Transthoracic Doppler derived CFR showed further improvement and statistically significant difference in Nicorandil vs. Control group (2.92 ± 0.54 vs. 2.46 ± 0.36 , $p<0.001$).

Conclusion: Intracoronary nicorandil administration after primary PCI by improving microvasculatory circulation, significantly decreases IMR, improves coronary flow reserve, and left ventricular function immediately after PCI and in the 3 months follow-up.

KEY WORDS: STEMI; primary PCI; nicorandil; microvascular dysfunction; index of microvascular resistance.

Sadržaj

1. Uvod.....	3
1.1. Koronarna embriologija.....	3
1.2. Srce	5
1.2.1. Mehanizam kontrakcije i relaksacije srca.....	6
1.3. Jonski kanali – Kalijumovi kanali	7
1.4. Koronarna cirkulacija	10
1.5. Regulacija koronarnog protoka i koronarna rezerva protoka	14
1.6. Frakciona rezerva protoka	16
1.7. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije – Istorijat	17
1.7.1. Indeks Mikrovaskularne rezistencije – Definicija.....	18
1.7.2. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije - Merenje.....	18
1.7.3. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije – Vrednosti.....	19
1.8. Racionalna osnova ispitivanja i radna hipoteza	20
2. Ciljevi rada.....	22
3. Metode	23
3.1. Ispitivana populacija i dizajn studije	23
3.2. Primarna perkutana koronarna intervencija i Indeks Mikrovaskularne rezistencije	25
3.3. Angiografska analiza.....	27
3.4. EKG rezolucija ST-segmenta.....	28
3.5. Ehokardiografska analiza	28
3.6. Evaluacija koronarne rezerve protoka putem transtorakalne ehokardiografije.....	29
3.7. Kliničko praćenje pacijenata.....	29
3.8. Statistička analiza.....	30
4. Rezultati	31
4.1. Ispitivana populacija. Izvodljivost primarne perkutane koronarne intervencije.	31
4.2. Primarna perkutana koronarna intervencija, angiografski podaci	33
4.3. Vrednosti termodilucione koronarne rezerve protoka i frakcione rezerve protoka.....	36
4.4. Izvodljivost merenja Indeksa Mikrovaskularne rezistencije.....	39

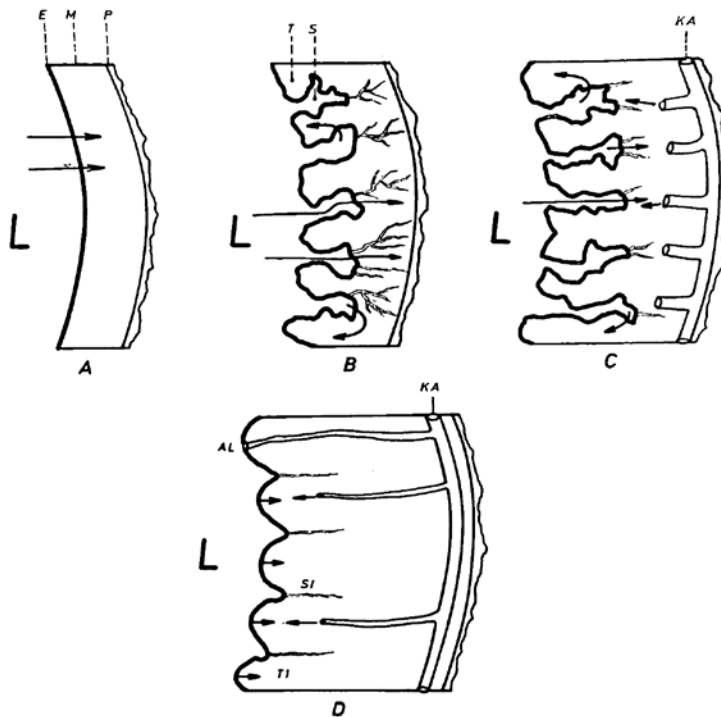
4.5. Vrednosti Indeksa Mikrovaskularne Rezistencije u Kontrolnoj i Nikorandil grupi	40
4.6. Rezolucija ST-segmenta u Nikorandil i Kontrolnoj grupi	43
4.7. Koronarna rezerva protoka, ejejkciona frakcija i indeks pokretljivosti zida leve komore– dan posle PPKI	47
4.9. Promene koronarne rezerve protoka, indeksa pokretljivosti zida leve komore i ejejkcione frakcije u periodu praćenja	57
4.9. Uticaj Nikorandila na vrednost Indeksa mikrovaskularne rezistencije i globalnu očuvanost funkcije leve komore kod bolesnika koji su dobili nikorandil u odnosu na bolesnike koji nisu dobili nikorandil kao i moguć prognostički značaj IMR-a	69
5. Diskusija	71
5.1. Mikrovaskularna disfunkcija	72
5.1.1. Slow/No-reflow fenomen – upotreba vazodilatatornih lekova	77
5.1.2. Nikorandil	81
5.2. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije – prognostički značaj	83
5.3. Rezolucija elevacije ST-segmenta i Kreatin kinaza	93
5.4. Transtorakalna koronarna rezerva protoka, korelacija sa ejejkcionom frakcijom i indeksom segmentne pokretljivosti zida leve komore	94
5.5. Administracija Nikorandila i vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije	101
5.6. Ograničenje studije	104
5.7. Mediko-ekonomski značaj merenja indeksa mikrovaskularne rezistencije	105
6. Zaključci	106
7. Literatura	110

1.Uvod

1.1.Koronarna embriologija

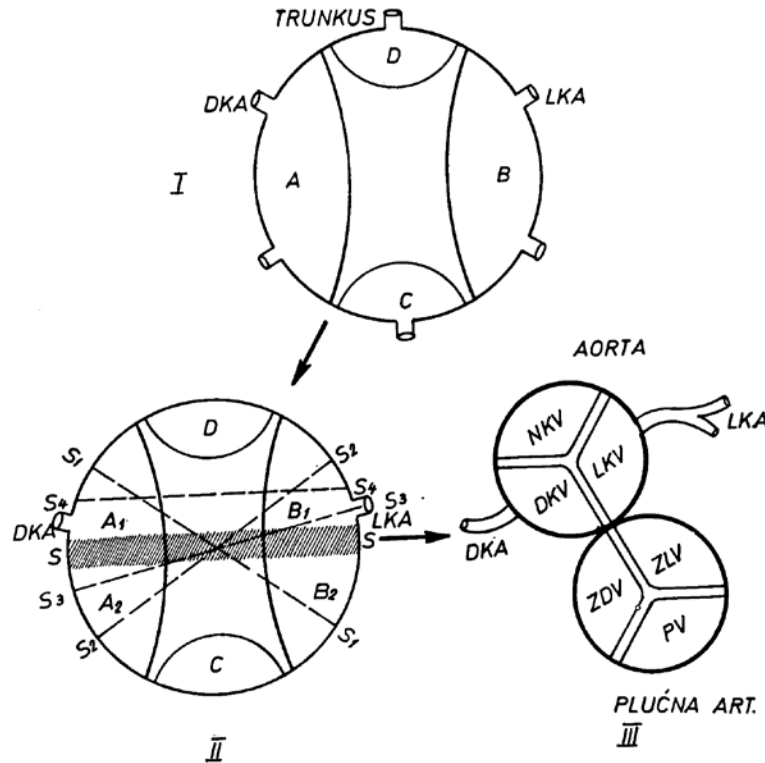
Embrionalni razvoj miokarda se odvija krajem treće i početkom četvrte nedelje fetalnog života. Njegova ishrana se u ovom periodu obavlja difuzijom iz lumena srčanih šupljina (1). Sa sve većim zadebljanjem miokarda dolazi do trabekulizacije njegove unutrašnje površine i stvaranja dubokih i razgranatih intertrabekularnih prostora. Ovi prostori završavaju se pukotinama koje su prekrivene endotelom i imaju izgled sinusoida. Sinusoidi dopiru do epikarda(2). Na ovaj način vrši se svojevrsna ekstenzija prvobitne srčane šupljine unutar zadebljalog miokarda i time omogućava adekvatna ishrana celom debljinom srčanog mišića.

Daljim razvojem miokarda ovakav način njegove ishrane postaje nedovoljan, nije u stanju da dostigne i spoljne slojeve zida. Nesrazmera između potreba i mogućnosti cirkulacije dovodi do razvoja koronarne cirkulacije (3). Ona u početku postoji uporedo sa miokardnim sinusoidima koji su se razvili u trećoj i četvrtoj nedelji i kasnije obliterišu. Prvo se stvaraju koronarne vene. One nastaju iz proširenja (divertikula) venskog sinusa (sinus venosus) kao solidne vrpce unutar kojih se kasnije formira lumen i stupa u vezu sa kapilarnom mrežom (slika 1).



Slika 1. Embrionalni razvoj intertrabekulno-sinusoidne i koronarne cirkulacije. L – lumen srčane šupljine. E, M, P – endokard, miokard i perikard srčanog zida. T – mišićna trabekula. T1 – spojene trabekule u kompaktni mišić. S – intertrabekularni prostor koji se završava miokardnim sinusoidima. S1 – obliterisani miokardni sinusoidi. KA – koronarna arterija, pravac insudacije i irigacije pokazan je strelicama. AL – arterijsko-luminalni sud.

Koronarne arterije nastaju iz zajedničkog arterijskog stabla srca (*truncus arteriosus communis*). Zajedničko arterijsko stablo srca se pregrađuje u prednji i zadnji deo stvaranjem spiralne konotrunkusne pregrade (septuma). Njegov prednji deo predstavlja stablo buduće plućne arterije, a zadnji deo buduću ushodnu aortu. Na bazi zajedničkog arterijskog stabla, sa njegove unutrašnje strane stvaraju se četiri endotelna jastučeta iz kojih se razvijaju valsalvini sinusi i velumi semilunarnih valvula aorte i plućne arterije. Zameci koronarnih arterija, kojih ima šest, od kojih se normalno razvijaju samo dva koji daju levu i desnu koronarnu arteriju. Zameci koronarnih arterija se razvijaju pre podele zajedničkog arterijskog stabla, a po njegovoj podeli nalaze se normalno u aorti neposredno uz sam septum (4,5). Stvoreni valsalvini sinusi i odgovarajući velumi semilunarne aorte označavaju se kao levi i desni koronarni sinus (nalaze se napred) i nekoronarni (nalazi se pozadi), (slika2).



Slika 2. Embrionalni razvoj koronarnih arterija i semilunarnih valvula i formalna genaza anomalnog izlaska koronarnih arterija iz plućne arterije. I – Truncus arteriosus communis sa 4 endotelna jastučeta (A, B, C, D) i 6 zametaka koronarnih arterija od kojih se normalno razvijaju samo dva dajući desnu (DKA) i levu (LKA) koronarnu arteriju. II – Normalna podela trunkusa pomoću konotrunkusnog septuma (S). S1-3 – anomalne pozicije septuma koje dovode do izlaska jedne koronarne arterije iz plućne arterije a S4 – obe koronarne arterije iz plućne arterije. III – Podela trunkusa na plućnu arteriju i aortu, uz laku rotaciju suprotno kretanju kazaljke sata. DKV, LKV, NKV – desni, levi i nekoronarni velum aortne valvule. PD, ZDV, ZLV – prednji, zadnje-desni i zadnje-levi velum plućne valvule.

1.2.Srce

Srce je mišićni organ koji se ritmički kontrahuje i pumpa krv u arterije. Istovremeno on je i endokrini organ čije specijalizovane, mioendokrine ćelije sintetišu peptidne hormone. Zid srca formiran je od tri sloja: endokarda, miokarda i epikarda.

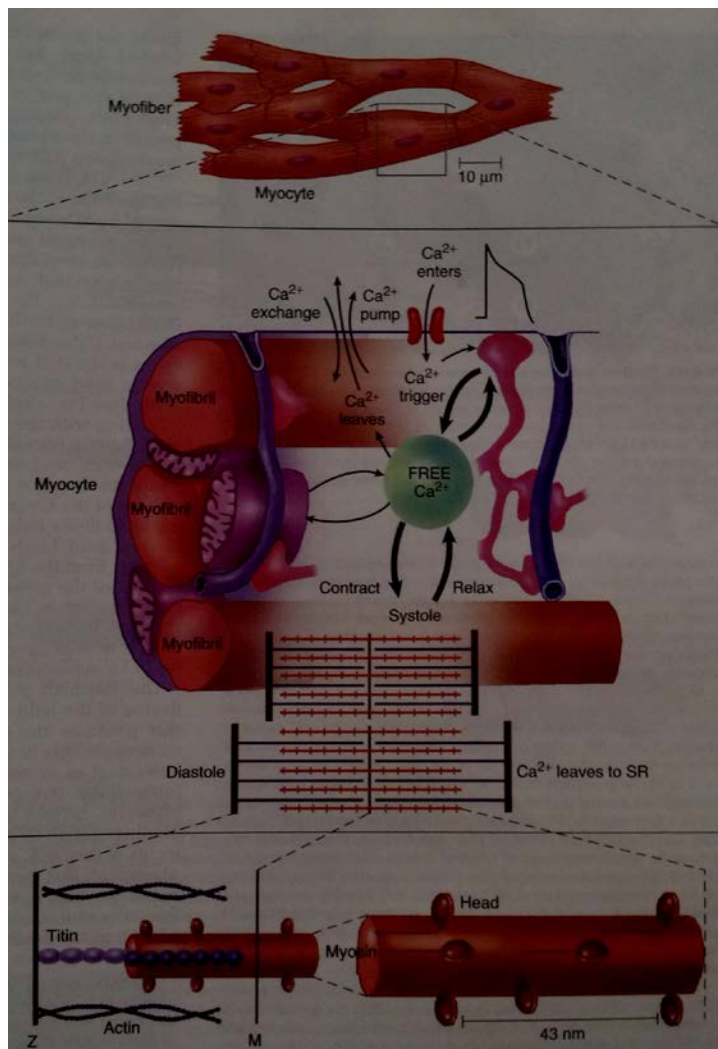
Endokard je membrana koja kompletno pokriva unutrašnju površinu srca, glatka je i predstavlja minimalnu rezistenciju protoku krvi. Sastoji se o endotela, subendotelnog i subendokardnog sloja.

Miokard zauzima srednji, najdeblji deo zida srca. Sastoji se od srčanih mišićnih ćelija koje su grupisane u: kontraktilne, specijalizovane ćelije provodnog sistema i mioendokrine ćelije. Kontraktilne ćelije (kontraktilni miociti) formiraju najveći deo miokarda (6). To su cilindrične ćelije, poprečno-prugastog izgleda koje se granaju. Na terminalnim delovima ovih grana diferencirani su spojni kompleksi putem kojih su sve ćelije povezane u jedinstven kontraktilni sistem. Spojni sistem zove se discus intercalatus, a u njegov sastav pored adherentnih ulaze i komunikantni spojevi (gap junction) koji omogućavaju brzo širenje talasa depolarizacije kroz ceo miokard (7).

Epikard je tanka serozna opna. Sastoji se od mezotela, tanke bazalne membrane i subepikardnog sloja, kroz koji prolaze koronarne arterije dajući grane za miokard.

1.2.1. Mehanizam kontrakcije i relaksacije srca

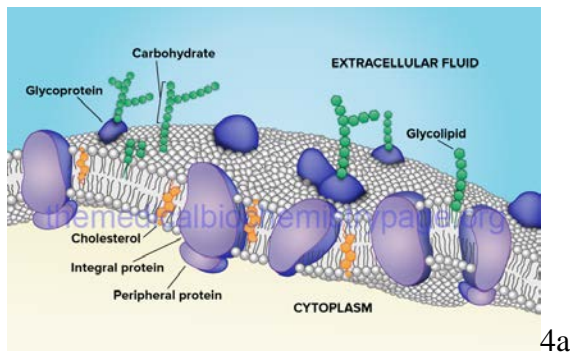
Glavna uloga miocita je vršenje kontraktilno-relaksirajućeg ciklusa. Kontraktilni miociti čine više od polovine težine srca. Cilindričnog su oblika, dimenzija u pretkomori do 20 μ m a u komori i do 140 μ m (8). Miocit se sastoji od ćelijske membrane, sarkoleme i miofibrila koji su kontraktilni elementi (slika3). Sarkolema miocita pravi tubularnu mrežu koja se širi do ekstracelularnog prostora donje ćelije. Miociti mogu imati jedno ili više jedara, isprepletane između miofibrila a odmah ispod sarkoleme nalaze se mitohondrije čija je glavna uloga da generišu energiju u vidu adenozin trifosfata (ATP) koja je neophodna za održavanje kontraktilne funkcije. Suština kontraktilnog procesa leži u promeni koncentracije jona Ca^{2+} u citosolu miokarda (9,10). Joni Ca^{2+} ulaze u ćeliju kroz kalcijumske kanale koji se otvaraju kao odgovor na talas depolarizacije koji putuje kroz sarkolemu. Ovi joni Ca^{2+} su okidač da se još jona Ca^{2+} otpusti iz retikuluma sarkoplazme i na taj način inicira kontraktilno-relaksirajući ciklus (11,12). U sistoli joni Ca^{2+} ulaze a u diastoli izlaze iz citosola.



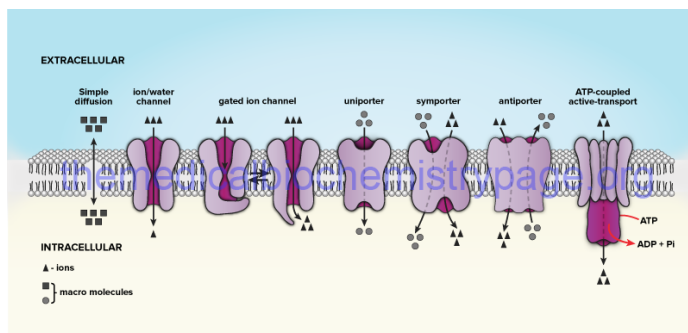
Slika 3. Suština kontraktilnog procesa sastoji se iz promene koncentracija jona Ca^{2+} u citosolu miokarda. Joni Ca^{2+} šematski su prikazani kako ulaze kroz Ca^{2+} kanale koji se otvaraju kao odgovor na talas depolarizacije koji putuje preko sarkoleme. Ovi joni Ca^{2+} služe kao okidač za otpuštanje dodatnog Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma (SR) i tako započinju ciklus kontrakcije-relaksacije. Mala količina Ca^{2+} koja je ušla u ćeliju iz nje uglavnom izlazi kroz $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kanale sa manjom ulogom sarkolemne Ca^{2+} pumpe. Različiti stepen preklapanja aktina i miozina je prikazan u sistoli kada joni Ca^{2+} ulaze i u dijastoli kada joni Ca^{2+} izlaze. Glave miozina zakačene za debele filamente interreaguju sa tankim filamentima aktina.

1.3. Jonski kanali – Kalijumovi kanali

Jonski kanali se sastoje iz proteinskih kompleksa koji formiraju poru, prostiru se kroz membranu i mogu se naizmenično zatvarati i otvarati. Brzina i pravac kretanja jona zavise od elektrohemijskog gradijenta koji se određuje na osnovu koncentracije jona sa obe strane membrane i od membranskog potencijala. Jonski kanali su selektivni za određenu vrstu jona. Najbitniji su Na^+ , Ca^{2+} , K^+ i Cl^- i njihov prelazak kroz ćelijsku membranu pravi strujni tok koji proizvodi potencijal unutar miocita. Ova selektivnost nije potpuna, međutim postoji velika razlika između pojedinih kanala u sprovođenju jona. Veličina jona nije presudna za selektivnost, jer u tom slučaju svi kanali bi mogli da sprovode najmanje jone. Selektivnost kanala određena je prvenstveno strukturom mesta za koje se vezuju joni unutar kanala (13), (slika 4a,b).



4a



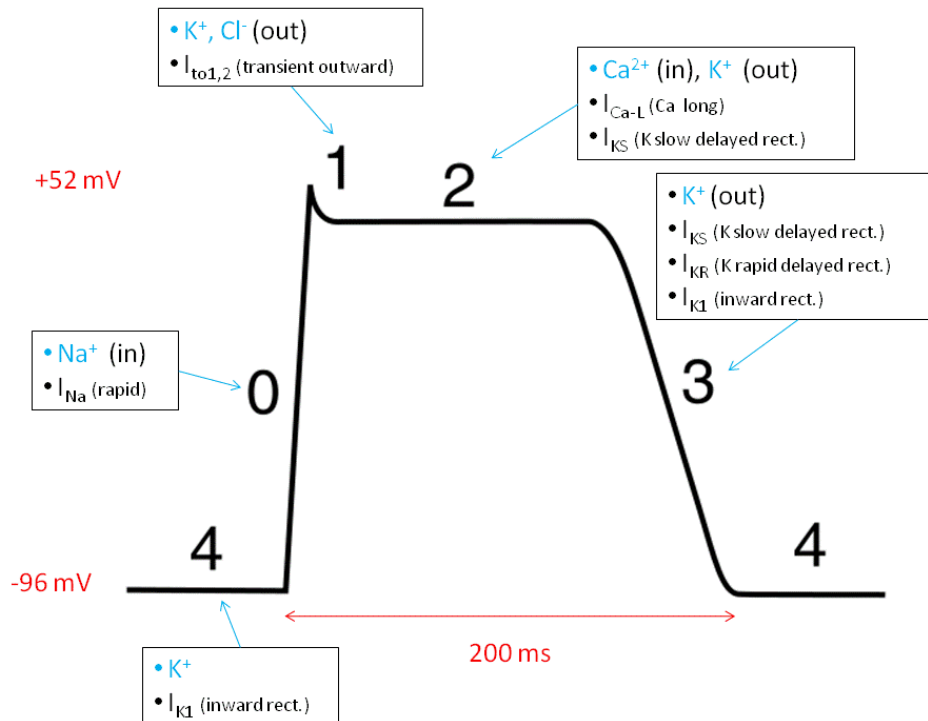
4b

Slika 4.a, b: Jonski kanali

Kalijumovi kanali (K-kanali) su najbrojnija i najraznovrsnija grupa jonskih kanala koju kodira oko 70 različitih lokusa humanog genoma (14). Različiti K-kanali se nalaze u membranama različitih ćelija (srčane, mišićne, nervne, ćelije endokrinog pankreasa, pljuvačnih žlezda, hipofize, bubrega, jetre i dr.). K-kanali su proteini koji imaju značajnu ulogu u regulaciji pasivnog toka K^+ kroz ćelijsku membranu. Regulacija protoka vrši se zahvaljujući konformacijskoj promeni proteina koja omogućava dva različita stanja: otvoreno i zatvoreno. To je dinamičan proces koji nemože u potpunosti da se objasni strukturom kanala (15). K-kanali klasifikovani su u tri grupe na osnovu transmembranskih domena koji ulaze u sastav subjedinice: K-kanali sa dva, četiri i šest transmembranskih domena. Kanali sa dva transmembranska domena, ulazno- ispravljački K-kanali su velika grupa koja je voltažno nezavisna. Nađeni su u neuronima, srčanim i skeletnim mišićnim ćelijama i ćelijama epitela (16). ATP senzitivni kanali (K ATP) pripadaju ovoj grupi i prvo su otkriveni na membrani miocita. Oni imaju značajnu ulogu u povezivanju ćelijskog metabolizma sa ekscitabilnošću i može se reći da predstavljaju metaboličke senzore ćelije. Kada je intracelularna koncentracija ATP-a u fiziološkim granicama, K-ATP kanali su zatvoreni (17,18). Molekuli koji otvaraju ove kanale stvaraju se za vreme

ishemije i samim tim omogućavaju izlazak jona K^+ iz ćelije. Otvaranje K-ATP kanala u ishemičnom miokardu smanjuje potrošnju energije i sprečava nagomilavanje jona Ca^{2+} . Upravo na ovome se zasniva kardioprotektivna uloga K-ATP kanala za vreme ishemije (13). Pored značajne uloge u kardioprotekciji, K-ATP kanali imaju važnu ulogu u procesu vazodilatacije. Otvaranjem K-ATP kanala u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama nastaje hiperpolarizacija ćelijske membrane i na indirektan način smanjuje se raspoloživost jona Ca^{2+} unutar ćelije i kao krajni efekat dolazi do vazodilatacije (18,19). Smanjenje broja K-ATP kanala u glatkim mišićnim ćelijama krvnog suda dovodi do lakšeg nastanka vazokonstrukcije i hipertenzije (19,10).

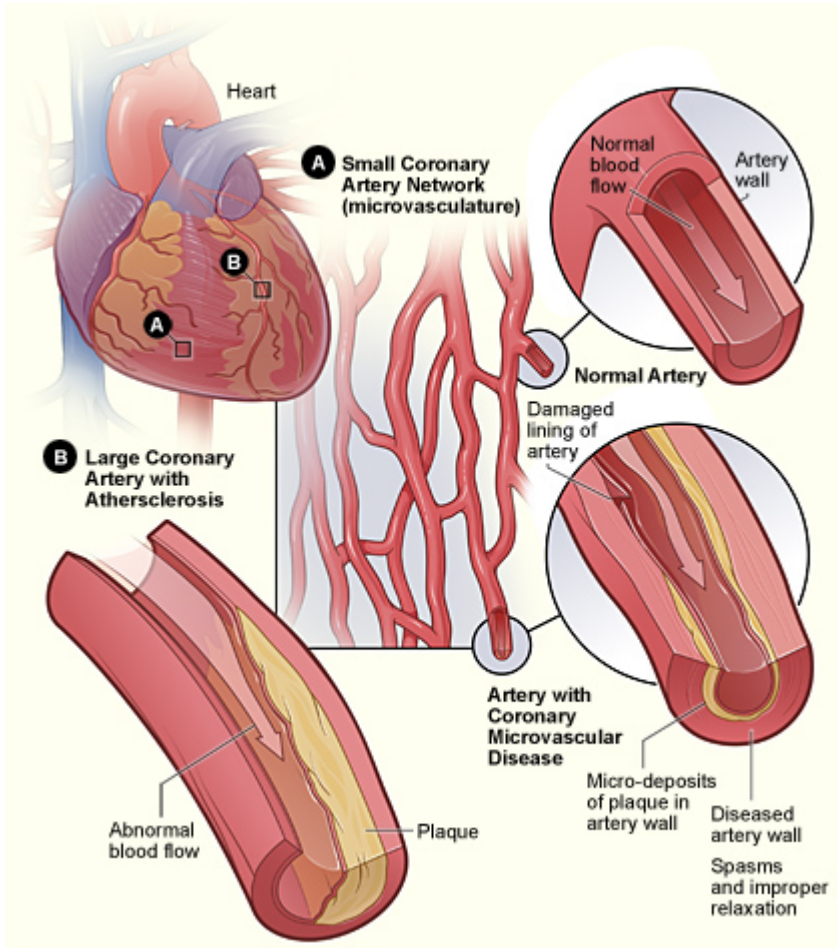
Krajem XX veka intenzivno je ispitivan protok jona K^+ kroz membranu mitohondrija. K-ATP kanali na unutrašnjoj membrani mitohondrija (mitoK-kanali) identifikovani su 1991. godine. Upravo ovi kanali igraju značajnu ulogu u moduliranju funkcija mitohondrija, preživljavanju ćelija i procesima ishemijskog prekondicioniranja (20). Njihova uloga u mitohondrijama povezana je sa oksidativnom fosforilacijom, produkcijom ATP-a i prometom jona Ca^{2+} (21,11). Još jednu veliku grupu K-kanala predstavljaju voltažni. Oni su otvoreni za vreme depolarizacije ćelijske membrane i omogućavaju kretanje jona K^+ u pravcu koncentracijskog gradijenta. Većina vaskularnih mišićnih ćelija različitih životinjskih vrsta poseduje ove kanale. Za vreme plato faze akcionog potencijala (AP) u srcu izlazna struja jona K^+ u ravnoteži je sa ulaznom jona Ca^{2+} , a za vreme repolarizacije ova struja postaje sve jača i određuje trajanje repolarizacije (22,15). Protok jona kroz K-kanale dovodi do nastanka jonskih tj. K-struja koje se međusobno razlikuju. Svaka nastala struja ima ulogu u razvoju AP ekscitabilnih ćelija. Poznato je da se AP mišićne ćelije srca sastoji iz 5 faza: faza 0 - brze depolarizacije; faza 1 – šiljak, parcijalna repolarizacija; faza 2 – plato, apsolutni refrakterni period; faza 3 - kompletna repolarizacija; iz koje ćelija ulazi u fazu 4 - mirovanje (slika 5).



Slika 5. Akcioni potencijal mišićne ćelije srca

1.4. Koronarna cirkulacija

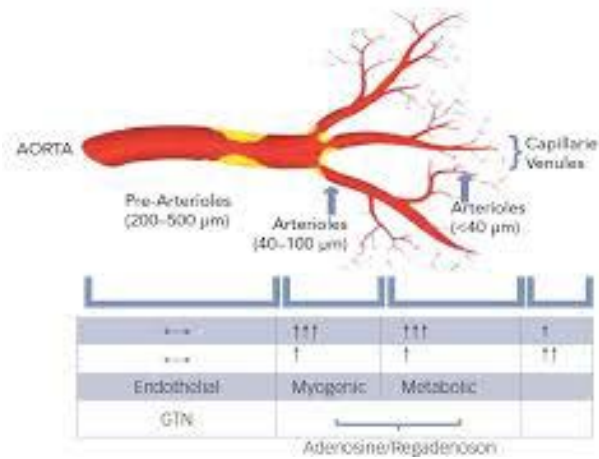
Sistem arterijskih koronarnih krvnih sudova se sastoji od velikih arterija, veličine nekoliko milimetara, koje se kao drvo granaju na male arterije i arteriole, sa dijametrom manjim od 400 μm . Arteriole su najmanje sprovodni sudovi koji su okruženi glatkim mišićnim ćelijama. Velike arterije čini glavno stablo leve koronarne arterije koje se račva na prednju descendentnu koronarnu arteriju sa dijagonalnim i septalnim granama, cirkumfleksnu arteriju sa marginalnim granama i desnu koronarnu arteriju. Septalne grane prodiru pravo u interventrikularni septum i potpuno su okružene miokardnim tkivom. Sve velike arterije se nalaze na epikardnoj strani miokarda i stoga se nazivaju epikardijalne koronarne arterije. Ovaj deo koronarne cirkulacije se vizualizuje na koronarnoj angiografiji i predilekciono je mesto za stvaranje aterosklerotskih suženje koja dovode do miokardne ishemije i infarkta miokarda (slika 6).



Slika 6.

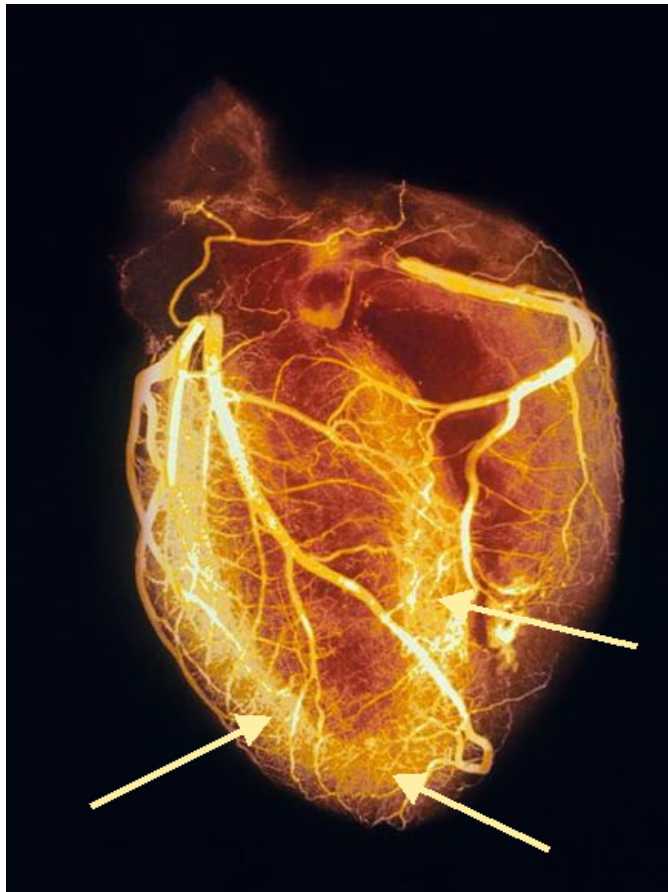
Epikardijalni krvni sudovi sa mikrovaskulaturom

Epikardijalne koronarne arterije, u normalnim uslovima, ne daju značajan otpor koronarnom protoku. Čak i pri velikom protoku pod dejstvom intravenske infuzije adenozina, postoji samo zanemarljiva razlika u pritiscima između aorte i najdistalnijih delova epikardijalne koronarne arterije (23). Ovo je u saglasnosti sa eksperimentalnim nalazima gde je pokazano da je otpor koronarnom protoku zanemarljiv u arterijama većim od $400\mu\text{m}$ (24). Arterije manje od $400\mu\text{m}$ se nazivaju arteriole i predstavljaju rezistentne krvne sudove, odnosno rezistentni deo koronarne cirkulacije, odnosno mikrocirkulaciju (slika 7).



Slika 7. Šema mikrocirkulacije

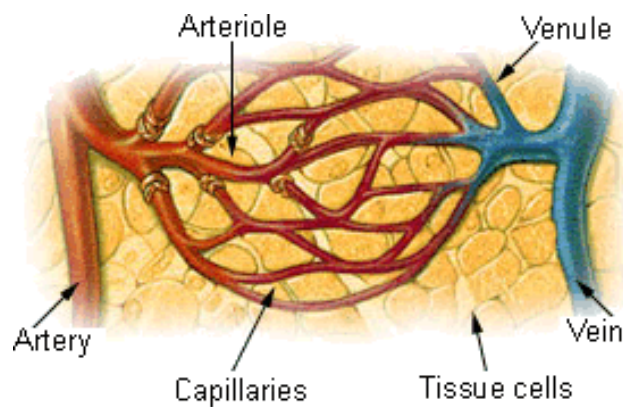
Na koronarnoj angiografiji ovaj deo koronarne cirkulacije se ne vidi jasno, i praktično se pojavljuje kao »četkast« prikaz kontrasta (slika 8).



Slika 8.

Mreža krvnih sudova koja daje "četkast" prikaz na angiografiji

Ovaj deo koronarne cirkulacije je ključan za fino podešavanje potreba miokarda za hranljivim materijama. S druge strane, i ovaj deo mikrocirkulacije se može podeliti na dva dela (25). Prvi, proksimalni deo sa prearteriolarnim krvnim sudovima veličine 100-400 μm , čiji je tonus regulisan i kontrolisan koronarnim protokom, pritiskom punjenja i miogenim tonusom, a modulisan autonomnim nervnim sistemom i endotelnom funkcijom. Drugi, distalni deo, koji se sastoji od arteriola manjih od 100 μm , koji je pod uticajem prvenstveno perfuzionog pritiska i metaboličkih potreba miokarda. Kapilarna mreža nema granajuću strukturu, već mrežastu, sa veličinom od oko 5 μm (slika 9), (26,27).



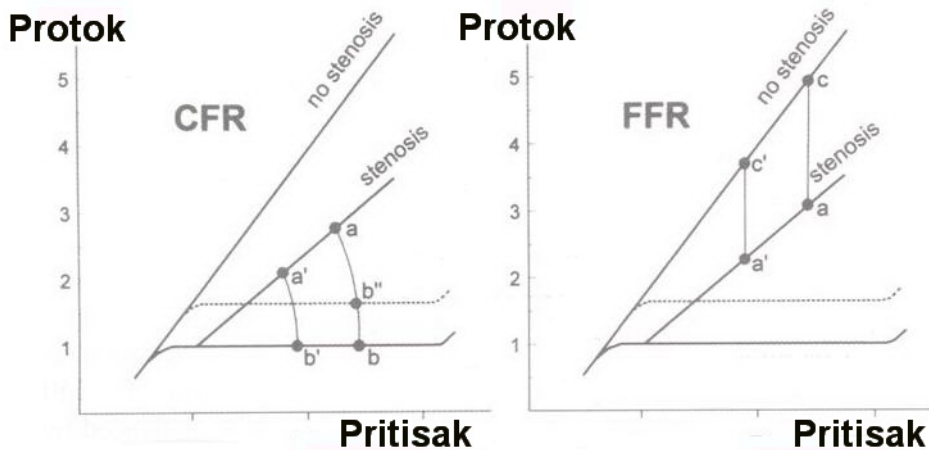
Slika 9. Prikaz kapilarne mreže

Miociti se nalaze unutar kapilarne mreže i povezani su sa zidom kapilara preko kolagena. Međutim, kapilarna mreža je rastegljiva i nalazi se pod uticajem pritiska punjenja, kao i kontraktilnog stanja okolnih miocita. Gustina kapilarne mreže je oko 3500/mm² i manja je u subendokardu nego u subepikardu (28,29). Razmak između kapilara je oko 17 μm , dok je normalan dijametar miocita oko 18 μm . Svaki miocit je praktično okružen kapilarima, i ova anatomski veza govori u prilog intenzivne funkcionalne veze (30).

Za razliku od svih drugih organa, koronarni protok se odvija predominantno tokom faze dijastole. U miru koronarni protok je mali tokom sistole, i značajno veći tokom dijastole. Pri maksimalnoj vazodilataciji, dolazi do porasta koronarnog protoka i u jednoj i u drugoj fazi, s tim da je povećanje u dijastoli srazmerno veće. U celini, sistolna komponenta protoka je manja od 25%. Obrnuti je slučaj sa koronarnim venskim protokom, koji je veliki u toku sistole, a mali u toku dijastole (31,32).

1.5. Regulacija koronarnog protoka i koronarna rezerva protoka

Kod zdravih osoba minutni volumen se održava između 5 i 25 l/min u zavisnosti od metaboličkih potreba organizma. Da bi se ovaj veliki raspon minutnog volumena i metaboličkih potreba miokarda održavao, prisutna je i adekvatna regulacija koronarnog protoka koja je kod zdravih osoba primarno regulisana rezistencijom arteriola (33,34). Odnosno, pod fiziološkim uslovima epikardijalne koronarne arterije pružaju malo otpora protoku. Kako metaboličke potrebe miokarda rastu, dolazi do vazodilatacije arteriola i kapilara što omogućava povećanje perfuzije miokarda. Na taj način, koronarni protok se održava relativno konstantnim sa promenama perfuzionog pritiska, i to se naziva autoregulacija protoka. Autoregulacija je prisutna u rasponu aortnog pritiska od 50 do 150mmHg gde je svako povećanje perfuzionog pritiska uravnoteženo povećanjem arteriolarnog tonusa i obrnuto (slika 10).

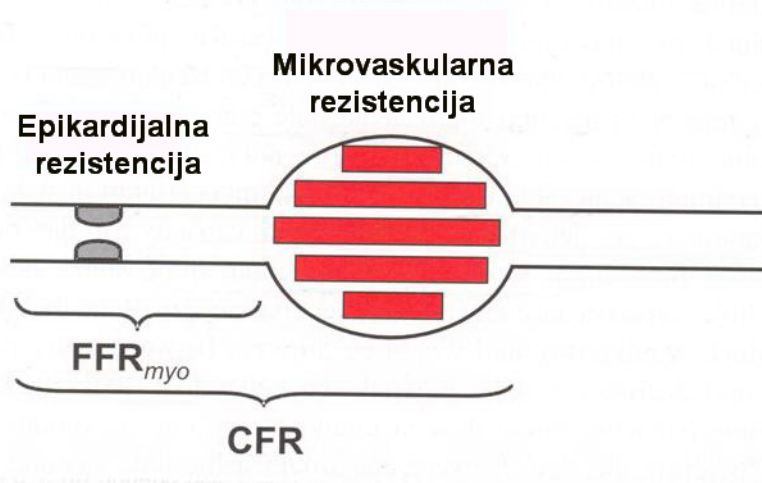


Slika 10. Shematska ilustracija koronarne rezerve protoka (CFR) i frakcione rezerve protoka (FFR) putem odnosa pritiska (pressure) i protoka (flow). Odnos pritiska-protok je dat za stanje bez koronarne stenoze (no stenosis) i stanje sa koronarnom stenozom (stenosis). Odnos pritiska-protok u mirovanju (autoregulacija) je predstavljeno kao horizontalna puna linija. Leva strana slike pokazuje odnose za koronarnu rezervu protoka gde se CFR definiše kao odnos protoka pod uslovima hiperemije i bazalnog protoka (a/b). Iz Slike je jasno zašto se vrednosti CFR-a menjaju sa promenom krvnog pritiska (a'/b'), i zašto se menjaju sa promenom vrednosti bazalnog protoka (što je slučaj kada dolazi do promena srčane frekvencije i kontraktlnosti, a/b''). Sa desne strane je prikazana šema za FFR koji predstavlja odnos protoka pod uslovima hiperemije u prisustvu stenoze i protoka bez prisustva stenoze (a/c). Odnos ostaje nepromenjen bez uticaja krvnog pritiska i bazalnog protoka (a/c je jednako a'/c').

S obzirom da je arteriolarna rezistencija daleko veća u odnosu na epikardijalnu vaskularnu rezistenciju, koronarna stenoza mora biti značajna pre nego što dostigne nivo rezistencije arteriolarnog polja u miru. To je ujedno i razlog zašto nema znakova miokardne ishemije i zašto je koronarna bolest dugo klinički nema. Međutim, kada dođe do suženja lumena koronarne arterije od 50% i više, arteriolarna rezistencija putem autoregulacije počinje da balansira putem kompenzatorne vazodilatacije i konsekvantnog smanjenja arteriolarne rezistencije da bi se održao normalan protok u miru. Kao posledica, deo arteriolarne rezistencije počinje da se »troši«. Normalno srce je, u zavisnosti od potreba, u stanju da poveća koronarni protok 4 do 5 puta u odnosu na protok u miru. Odnos između maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka u miru, predstavlja koronarnu rezervu protoka (CFR). Koncept koronarne rezerve protoka, kao funkcionalnog parametra, je uveden i definisan od strane Lance Gould-a, kao odnos maksimalnog postignutog koronarnog protoka (izazvanim privremenom okluzijom arterije, fizičkim ili farmakološkim stresom) i protokom u miru (35).

Razvoj koncepta CFR-a je značajno doprineo našem shvatanju koronarne bolesti. U suštini, ovaj parametar odslikava kombinovani efekat i mikrovaskularnog i epikardijalnog segmenta koronarne arterije (slika 11). Praktični razvoj ovog koncepta je tokom 80-tih godina prošlog veka bio tehnički limitiran, međutim sa tehnološkim razvojem mogućnosti plasiranja kristala na vrh koronarne žice (Doppler koronarne žice) tokom 90-tih godina ovaj funkcionalni parametar je bio dominantan za procenu fiziološkog značaja koronarne lezije. Međutim, ubrzo se pokazalo da ovaj koncept i metod ima nekoliko ograničenja. Prvo, s obzirom da CFR predstavlja odnos između maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka, smanjen CFR može značiti ili smanjen maksimalni ili povećan bazalni protok, ili kombinaciju jednog i drugog (slika 10). S druge strane, pokazano je da fiziološke promene srčane frekvencije, krvnog pritiska, kao i kontarktlnosti utiču na varijacije bazalnog koronarnog protoka (slika 10). Takođe, patološke situacije kao prethodni infarkt miokarda, valvularne bolesti, kao i hipertrofija miokarda takođe utiču na bazalni koronarni protok. Injekcije kontrastnog sredstva dovode do vazodilatacije i takođe utiču na bazalni koronarni protok. Koronarna rezerva protoka, kada se meri Doppler-ovom metodom, ne uzima u obzir kolateralni krvni protok. Ono što je od suštinskog konceptualnog značaja, a što je i slikovito predstavljeno na Slici 11 je da CFR nije specifična za leziju, s obzirom da predstavlja i epikardijalnu i mikrovaskularnu rezistenciju. Na kraju, s obzirom na zavisnost CFR-a od bazalnog protoka, na koje utiču različita fiziološka i patološka

stanja, teško je utvrditi precizne granične ili »cut-off« vrednosti što otežava razgraničenje fiziološki značajnih od ne značajnih stenoza. Uzimajući u obzir sva ova ograničenja koronarne rezerve protoka, u prvoj polovini 90-tih godina prošlog veka je uveden koncept frakcione rezerve protoka (FFR) od strane Nice Pijlsa i Bernarda de Bruyna, koji se bazira samo na maksimalnoj koronarnoj perfuziji, putem merenja intrakoronarnog pritiska (36,37). Interesantno je da je u prvom objavljenom radu o frakcionoj rezervi protoka (36) poslednji koautor bio i »otac« koronarne rezerve protoka Lance Gould.



Slika 11. Šematska ilustracija frakcione rezerve protoka (FFR_{myo}), koronarne rezerve protoka (CFR) u prisustvu epikardijalne stenozе (epicardial resistance) i mikrovaskularne rezistencije (microvascular resistance).

1.6. Frakciona rezerva protoka

Tolerancija na opterećenje kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću je određena maksimalno dostignutim miokardnim koronarnim protokom. Odnosno, u prisustvu stenozе nivo opterećenja na kom se javlja miokardna ishemija je direktno povezana sa maksimalno dostignutim koronarnim protokom, još uvek mogućim u prisustvu stenozе. Na taj način, niti bazalni koronarni protok, niti koronarna rezerva protoka, već maksimalno dostignut koronarni protok najbolje određuje funkcionalni kapacitet pacijenta. S druge strane predstavljanje koronarnog protoka u apsolutnim vrednostima, nema smisla, zato što je protok zavistan od veličine zone koju ishranjuje, koja ne samo da je nepoznata već se razlikuje među pacijentima i koronarnim arterijama. Stoga je uveden koncept frakcione rezerve protoka (FFR) koji u suštini

stavlja u odnos maksimalni postignuti protok (u prisustvu stenozе) sa maksimalno normalnim protokom u toj koronarnoj arteriji (u slučaju bez koronarne stenozе) (23,36,37,38,39,40). Tako se FFR definiše kao odnos maksimalno postignutog protoka za određeno distribuciono polje u prisustvu stenozе i normalnog maksimalnog protoka za isto distribuciono polje u hipotetičkoj situaciji da je koronarna arterija potpuno normalna, odnosno bez stenozе. Drugim rečima, FFR izražava maksimalni protok u prisustvu stenozе kao frakciju normalnog protoka, ili maksimalnu frakciju protoka koja je još uvek moguća u prisustvu stenozе. Ovaj parametar ne zavisi od bazalnog protoka.

FFR predstavlja odnos između distalnog perfuzionog pritiska i aortnog pritiska pod uslovima maksimalne hiperemije. Praktično aortni pritisak se dobija putem koronarnog ili vodič katetera, a distalni perfuzioni pritisak preko »high fidelity« senzora za merenje pritiska koji je plasiran na standardnu 0.014 inča koronarnu žicu. Normalna vrednost FFR-a jednaka 1.0 ili 100%. Vrednosti od 0.75 do 0.80 su tzv. siva zona miokardne ishemije, a $FFR < 0.75$ označava postojanje miokardne ishemije.

1.7. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije – Istorijat

Pokušaji merenja mikrovaskularne rezistencije potiču iz sedamdestih godina, kada su Gould i sar. (33,41, 42) ustanovili da je mikrovaskularna rezistencija nezavisna od stepena epikardne stenozе. Potvrda ove hipoteze u to vreme nije bila moguća zbog ne postojanja adekvatne metode kojom bi se invazivnim putem vršila merenja. Postoji nekoliko studija iz tog perioda (43,44,45,46) koje su koristile surogat indekse da bi dokazale hipotezu da je mikrovaskularna rezistencija nezavistan faktor. Teoretski kombinacijom merenja pritiska perfuzije miokarda i totalnog miokardnog protoka krvi moguće je izračunati tačnu mikrovaskularnu rezistenciju (TMR – true microvascular resistance) koja bi bila jednaka razlici pritiska miokardne perfuzije i miokardnog protoka krvi. Uzeto je da je pritisak miokardne perfuzije jednak distalnom koronarnom pritisku (P_d), lak za invazivno merenje, dok miokardni protok krvi može da se proceni samo izvedenim surogat indeksima (47). Za surogat indeks najčešće je korišćena koronarna brzina protoka, merena Doppler žicom. Ovakva postavka mogla je biti tačna samo u odsustvu postojanja epikardne stenozе, što podrazumeva ne postojanje kolateralnog protoka. U slučaju postojanja epikardne stenozе miokardni protok čine koronarni i kolateralni protoci, tako

da korišćenjem takvih parametara mogla bi se potceniti brzina miokardnog protoka a preceniti mikrovaskularna rezistencija (36).

1.7.1. Indeks Mikrovaskularne rezistencije – Definicija

Miokardna rezistencija definisana je mikrocirkulacijom. Indeks mikrovaskularne rezistencije je invazivni indeks koji je specifičan za merenje funkcije mikrocirkulacije (48,49). Nezavistan je od hemodinamskih parametara koji uključuju srčanu frekvencu, pritisak krvi i kontraktilnost miokarda (50,51). Indeks mikrovaskularne rezistencije može biti koristan u proučavanju patofiziologije mikrovaskularne funkcije kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (52,53,54), akutnim infarktom miokarda (55,56,57) i neposredno nakon infarkta miokarda. U prognostičkom smislu se pokazao kao dobar prediktor oporavka funkcije leve komore posle akutnog infarkta miokarda (58,59,60).

1.7.2. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije - Merenje

Indeks mikrovaskularne rezistencije (IMR) (slika 12) se izračunava kao proizvod distalnog perfuzionog pritiska i srednjeg tranzitnog vremena (61). Merenja se vrše u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije. Izražava se u mmHg x s ili u jedinicama obzirom da predstavlja index.

$$IMR = Pd \times Tmn$$

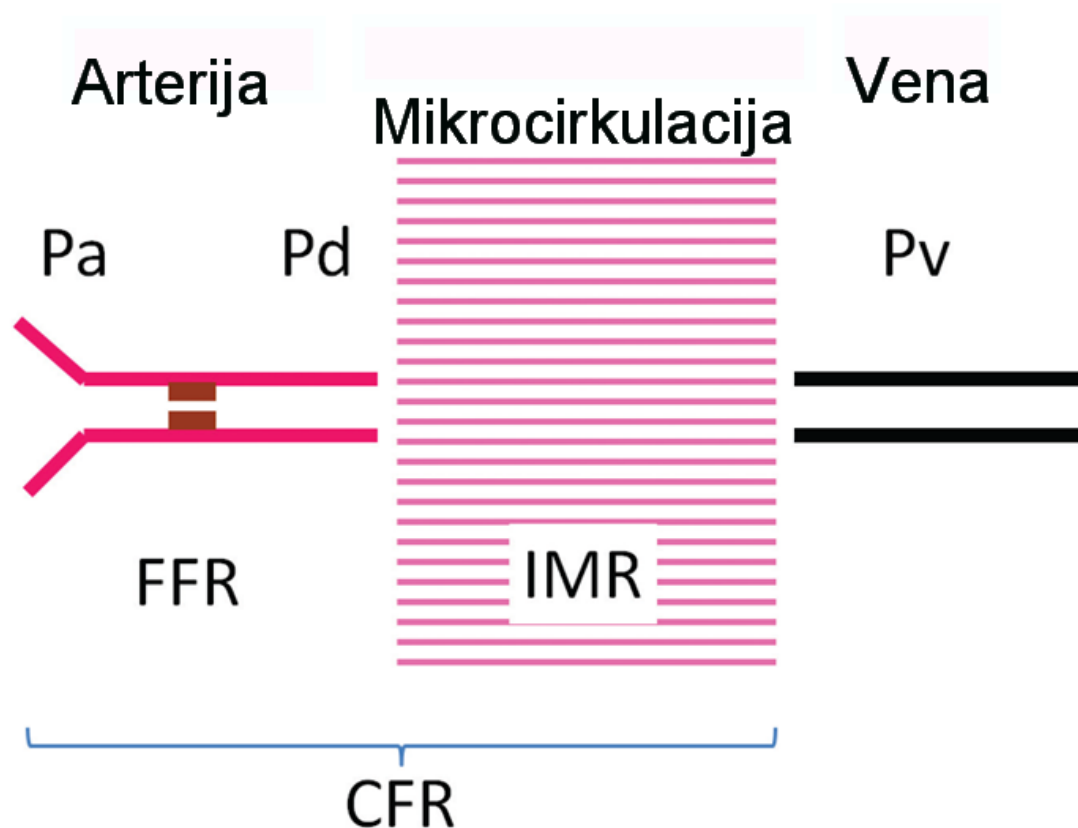
Kada postoji epikardna stenoza sa razvijenom kolateralnom cirkulacijom (62), uzima se koronarni „wedge” pritisak i venski pritisak za odredjivanje vrednosti IMR prema jednačini:

$$IMRc = [(Pa - Pv) \times Tmn] \times [(Pd - Pw) / (Pa - Pw)]$$

Ukoliko nemamo koronarni wedge ili venski pritisak onda se indeks mikrovaskularne rezistencije računa prema jednačini:

$$IMR = Pa \times Tmn \times FFRcor$$

$$\text{gde je } FFRcor = 1.34 \times FFRmyo - 0.32$$



Slika 12. Šematska ilustracija CFR, FFR i IMR

1.7.3. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije – Vrednosti

Indeks mikrovaskularne rezistencije jeste specifičan za mikrovaskulaturu. Uzimajući u obzir način na koji se vrše merenja (invazivnim putem) radi dobijanja njegove vrednosti, bilo bi neophodno merenja vršiti kod zdravih osoba. Iz etičkih razloga obzirom na invazivnost metode i rizike koje svaka invazivna metoda nosi, kod zdravih osoba ovakvo merenje je nemoguće izvršiti. Stoga je jako teško tačno definisati koje bi bile normalne vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije.

Zbog toga su radjena ispitivanja in-vitro kao i ispitivanja kod bolesnika sa atrioventrikularnom nodusnom re-entry tahikardijom, kod kojih se smatra da imaju očuvanu funkciju srčanog mišića kao i odsustvo koronarne bolesti. Aarnoudse i sar. (48) u validacionim studijama, in vitro, poredeći IMR sa direktno merenom miokardnom rezistencijom na različitim stepenima protoka,

miokardne rezistencije i i različitim stepenima epikardne stenoze, pokazali su visoku korelaciju ($r = 0,94$, $p < 0.001$) sa direktno merenom rezistencijom. Tako da prema njihovim istraživanjima vrednosti manje od 20mmHg x s povezane sa normalnim stanjem mikrocirkulacije, vrednosti između 20 i 30mmHg x s predstavljaju sivu zonu dok bi vrednosti veće od 30mmHg x s značile poremećeno stanje mikrocirkulacije. Prema studiji Solberga i sar. (63) na bolesnicima sa atrioventrikularnom nodusnom re-entry tahikardijom, koji sem poremećaja ritma nisu imali drugu srčanu patologiju, pokušali su da odrede veličinu normalne vrednosti IMR-a. Prema Box-Cox transformaciji dobijenih podataka i gruboj proceni ustanovljene je referentni interval vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije koji bi bio validan za 95% populacije i kreće se od 7.3 (90% CI:6.6-8.0) do 27.2 (90% CI: 20.8-33.7). U ispitivanoj studiji IMR nije bio u korelaciji sa demografskim karakteristikama bolesnika kao ni sa faktorima rizika za koronarnu srčanu bolest.

1.8.Racionalna osnova ispitivanja i radna hipoteza

Sa razvojem tehnologije u kardiologiji, kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI), u prvim satima od nastanka zlatni standard lečenja postaje primarna perkutana koronarna intervencija (PPKI) infarktne arterije, koja u odnosu na trombolitičku terapiju smanjuje procenat mortaliteta i morbiditeta (64,65,66). Ponovno uspostavljanje protoka kroz infarktnu arteriju, zbog nastalog oštećenja na nivou mikrocirkulacije, ne znači obavezno i poboljšanje perfuzije tkiva uprkos otklonjenoj stenozu na epikardnom krvnom sudu, a zbog nastalog oštećenja na nivou mikrocirkulacije. Ovakvo stanje naziva se no-reflow fenomen. No-reflow fenomen definisan je kao neadekvatna perfuzija miokarda kroz određen krvni sud bez angiografski vidljive mehaničke opstrukcije. Tačan patofiziološki mehanizam ovog fenomena nije do kraja razjašnjen, epikardni krvni sud je prohodan, a oštećenje postoji na nivou mikrocirkulacije. Mikrovaskularna disfunkcija nastaje kao rezultat direktne povrede: ishemija/reperfuzija, embolizacija i dr. Kapilarna rezistencija je povišena. Prisutan je vazospazam, nakupljanje slobodnih radikala, endotelna povreda, embolizacija trombotičnim masama ili debrisom, začepljenje kapilara neutrofilima, edem miocita sa intramuralnom hemoragijom. Aktivirani trombociti vrše sekreciju potentnih vazoaktivnih substanci koje dovode do konstrikcije distalne mikrovaskulature koja ometa protok krvi (67,68). Ostaci plaka/tromba

embolišući kapilare dovode do njihove konstrikcije. Bitno je imati u vidu da odgovor endotela distalne mikrovaskulature, na gore navedene vazoaktivne supstance, nije isti kao kod intaktnog – neoštećenog endotela. Endotel zavisne vazoaktivne supstance mogu dovesti do nekompletnog ili čak paradoksalnog odgovora kod oštećenog endotela. Učestalost no-reflow fenomena kod elektivnih procedura je 2-4%, u zavisnosti da li su u pitanju nativni krvni sudovi ili venski graftovi, a u AIM i do 11.5%. Kliničke studije su pokazale da je ovaj fenomen prediktor pojave neželjenih događaja, morbiditeta i mortaliteta (69,70). Reverzibilnost usporenog koronarnog protoka je bitan prognostički faktor za oporovak i smanjenje stope mortaliteta. Postoje razni pokušaji rešavanja usporenog koronarnog protoka, koji mogu biti mehanički ili farmakološki (71,72,73). Kao mehanička sredstva korišćene su filter žice za distalnu protekciju, sistemi za aspiraciju tromba (74,75). Od farmakološke terapije korišćeni su inhibitori glikoproteina IIb/IIIa i vazodilatatorni lekovi. Primenjivani su razni vazodilatatorni lekovi: diltiazem, adenzin, verapamil i nitroprusid (76,77,78,79). Nikorandil je nikotinamid ester sa dvojnim mehanizmom delovanja, aktivira ATP-senzitivne kalijumove kanale i ima vazodilatatorni efekat (80). Selektivnom aktivacijom K-ATP kanala na nivou sarkoleme i mitohondrija indukuje koronarnu i perifernu vazodilataciju što vodi posledičnom smanjenju sistolnog i dijastolnog volumnog opterećenja leve komore (preload i afterload). Uloga K-ATP kanala u prekonicioniranju kod ishemije pokazuje da nikorandil može imati i kardioprotektivni efekat (81-90). Kao takav može imati važnu ulogu u sprečavanju i lečenju no-reflow fenomena nastalog posle pPKI uticajem na smanjenje stepena mikrovaskularne disfunkcije.

Hipoteza ovog istraživanja je da će administracija nikorandila dovesti do smanjenja IMR-a kod bolesnika sa STEMI lečenih pPKI i samim tim će se indeks mikrovaskularne rezistencije pokazati kao prediktor poboljšanja funkcionalnih parametara leve komore. Ovakva studija bi mogla doneti značajan doprinos pronalaženju optimalnog načina lečenja ovih bolesnika i bolje razumevanje patofizioloških procesa koji leže u njegovoj osnovi.

2. Ciljevi rada

Ciljevi ovoga rada, koji pripada tipu kliničkog ispitivanja gde su pacijenti podjeljeni u dve grupe, Nikorandil i Kontrolna grupa, su bili da se ispita klinički efekat nicorandila na mikrocirkulatornu funkciju merenjem indeksa mikrovaskularne rezistencije, kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koji imaju elevaciju ST segmenta kao i njegov uticaj na poboljšanje oporavka funkcije leve komore:

1. Utvrđivanje delovanja nikorandila na stepen mikrovaskularne disfunkcije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda neposredno posle primarne PKI u odnosu na vrednosti IMR
2. Poredjenje vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda neposredno posle primarne PKI kod bolesnika koji su dobili nikorandil u odnosu na bolesnike koji nisu dobili nikorandil
3. Poredjenje stepena rezolucije ST-segmenta 60 minuta nakon primarne PKI kod bolesnika koji su dobili nikorandil u odnosu na bolesnike koji nisu dobili nikorandil
4. Poredjenje stepena nekroze miokarda određenog maksimalnom vrednosti kreatin kinaze kod bolesnika koji su dobili nikorandil u odnosu na bolesnike koji nisu dobili nikorandil
5. Poredjenje odnosa Indeksa mikrovaskularne rezistencije u odnosu na koronarnu rezervu protoka u arteriji odgovornoj za infarkt u inicijalnom hospitalnom periodu kao i nakon 3 mesečnog perioda praćenja kod bolesnika koji su dobili nikorandil i bolesnika koji nisu dobili nikorandil
6. Poredjenje odnosa Indeksa mikrovaskularne rezistencije u odnosu na očuvanost globalne funkcije leve komore i segmentne pokretljivosti zida leve komore u inicijalnom hospitalnom periodu kao i nakon 3 mesečnog perioda praćenja kod bolesnika koji su dobili nikorandil u odnosu na bolesnike koji nisu dobili nikorandil

3. Metode

3.1. Ispitivana populacija i dizajn studije

U ispitivanje je uključeno 64 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST segmenta, sa usporenim ili bez protoka na koronarnoj arteriji odgovornoj za infarkt miokarda. Ovo je bila monocentrična prospektivna studija kod koje su svi pacijenti imali prvi infarkt miokarda i nasumično su uključivani u grupu tretiranu Nicorandilom ili Kontrolnu grupu, koristeći permutovanu blok randomizaciju u cilju uspostavljanja ravnoteže u studiranoj populaciji shodno broju ispitanika. Obe grupe su imale po 32 bolesnika. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda je postavljena na osnovu prisustva namanje 2 od 3 kriterijuma za dijagnozu infarkta miokarda: produženog tipičnog bola u grudima u trajanju od više od 20 minuta, na EKG nalazu ST elevacija više od 2mm u najmanje 2 susedna odvoda i karakterističan rast kardiospecifičnih enzima (CK, CK MB) najmanje 2 puta većih od referentnih vrednosti. Pacijenti su obe grupe bili tretirani shodno važećim preporukama za STEMI (91). Pre primarne PKI svi bolesnici su dobili 600mg klopidogrela i 300mg acetilsalicilne kiseline. U rad su uključeni pacijenti sa prvim infarktom miokarda. Pacijenti koji su bili u kardiogenom šoku, reanimirani nisu uzimani u obzir za dalje ispitivanje. Tako da su osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju bili:

- Prvi infarkt
- TIMI 0-2 protok na koronarnom angiogramu.
- Starost bolesnika od 18-80 godina
- Vreme proteklo od pojave bola do započinjanja procedure je ≤ 24 sata
- Lezija je pogodna za PKI

S druge strane kriterijumi za isključivanje, odnosno ne uzimanje u obzir za dalje ispitivanje su bili sledeći:

- Prethodni infarkt
- Klinička smrt – reanimacija bolesnika
- Kardiogeni šok
- Prethodno data trombolitička terapija

Ovo ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, svi pacijenti su bili upoznati sa dizajnom studije, svim komplikacijama i rizicima angioplastike, i činjenicom da će tokom angioplastike biti meren fiziološki značaj koronarne lezije što samo po sebi ne nosi dodatni rizik za pacijenta.

S obzirom na postavljene ciljeve rada, dijagnostičke i terapijske procedure, ispitivan je prognostičke vrednosti invazivnih parametara indeksa mikrovaskularne rezistencije i neinvazivnih prognostičkih parametara oporavka koronarne mikrocirkulacije i miokardne funkcije, dizajn studije kod pacijenata koji su ispunili osnovne kriterijume za uključivanje u studiju je bio sledeći:

- primarna PKI
- merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije neposredno po završenoj pPKI bazalno i u uslovima maksimalne hiperemije
- evaluacija rezolucije ST-segmenta 60 minuta nakon završetka pPKI u odnosu na početni
- neinvazivna evaluacija koronarne rezerve protoka putem transtorakale ehokardiografije uz primenu adenzina dan posle primarne perkutane koronarne intervencije
- ehokardiografska kontrola dan nakon primarne perkutane intervencije sa merenjem ukupne globalne pokretljivosti i segmentnih ispada
- neinvazivna evaluacija koronarne rezerve protoka putem transtorakale ehokardiografije uz primenu adenzina mesec dana posle primarne perkutane koronarne intervencije
- ehokardiografska kontrola mesec dana nakon primarne perkutane intervencije sa merenjem ukupne globalne pokretljivosti i segmentnih ispada
- kliničko praćenje pacijenata, sa registrovanjem pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja

3.2. Primarna perkutana koronarna intervencija i Indeks Mikrovaskularne rezistencije

Primarna perkutana koronarna intervencija kod svih pacijenata je rađena u Sali za kateterizaciju srca, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Posle standardne medikamentne pripreme sa 300mg acetilsalicilne kiseline, 600mg klopidogrela, kod pacijenata je plasiran intraarterijski uvodnik veličine 6F, 7F ili 8F, a potom preko vodič žice i odgovarajući kateter vodič veličine 6F i učinjena angiografija neinfarktne arterije. Zatim je plasiran preko vodič žice vodič (guiding) kateter veličine 6F, 7F ili 8F i učinjena angiografija infarktne arterije. Nakon toga dat je intravenski Heparina (70IU x telesna težina) i pristupljeno je koronarnoj intervenciji. Kroz kateter vodič je koronarna vodič žica 0.014 inča, i radjena je standardna perkutana koronarna intervencija. Po potrebi radjena je aspiracija tromba, balon predilatacija, direktna ili ne implantacija stenta, postdilatacija, dat intrakoronarno inhibitor GPIIb/IIIa. Nakon uspostavljanja perfuzije u infarktnoj arteriji i završetka intervencije, kroz guiding kateter plasirana je specijalna žica 0.014 inča koja 3cm od vrha ima senzor za merenje pritiska i temperature (Radi wire 4.0 ili Radi wire 5.0, RADI, Upsala, Sweden) koja je prethodno proprana kroz svoju košuljicu i kalibrisana na nulti pritisak. Inače, ova koronarna žica je preko konektora povezana sa kućištem koji ima monitor, na kome se dobija krivulja krvnog pritiska u koronarnoj arteriji, kao i krivulja krvnog pritiska u kateteru vodiču koji odgovara aortnom pritisku. Tako se na monitoru simultano dobija i grafički i numerički simultani prikaz aortnog i koronarnog pritiska sa automatski izvedenim srednjim pritiscima. Posle ekvilizacije krvnog pritiska koji se dobija plasiranjem koronarne žice tako da se poklapa lokalizacija senzora i vrha katetera vodiča koji se prethodno malo izvuče iz ostijuma, ova koronarna žica se dalje plasira u distalni deo koronarne arterije, tako da se senzor nalazi ispod mesta implantacije stenta. Posle registracije krvnih pritiska u bazalnim uslovima, za maksimalnu vazodilataciju se koristila intrakoronarna primena papaverina u dozi od 15 μ g za levu koronarnu arteriju ili 10 μ g za desnu koronarnu arteriju u Kontrolnoj grupi. U Nikorandil grupi je nakon registracije krvnih pritiska u bazalnim uslovima, intrakoronarno dat bolus nikorandila u dozi od 12mg i nakon 10 minuta ista merenja ponovljena su u uslovima maksimalne vazodilatacije sa papaverinom po istom principu kao u Kontrolnoj grupi. S obzirom da se vrši istovremeno merenje i indeksa mikrovaskularne rezistencije, frakcione i koronarne rezerve protoka, sistem se podesi na opciju za merenje koronarne rezerve protoka putem termodilucije, kada se na monitoru u gornjem delu sa desne strane prikazuje

vrednosti koronarnog i aortnog krvnog pritiska sa automatskim računanjem frakcione rezerve protoka kao najmanjeg količnika distalnog koronarnog i aortnog pritiska tokom merenja, na donjem delu monitora termodilucione krivulje za merenje koronarne rezerve protoka, a na dnu monitora prikazana su tranzitna vremena u bazalnim uslovima i uslovima maksimalne vazodilatacije (slika 13).



Slika 13. Prikaz ekrana sa vrednostima aortnog pritiska (Pa), distalnog koronarnog pritiska (Pd) i koronarne rezerve protoka (CFR), frakcione rezerve protoka (FFR) i tranzitnih vremena iz kojih se kasnije računa indeks mikrovaskularne rezistencije (IMR). Na gornjem delu ekrana su prikazane fazne i srednje krive pritiskaja iz kojih se dobija vrednost frakcione rezerve protoka, a na donjem delu se nalaze termodilucione krive, u miru i posle davanja papaverina, iz kojih se dobija koronarna rezerva protoka.

Za merenje koronarne rezerve protoka se daje sukcesivno u 3 navrata po 4ccm fiziološkog rastvora u bolusu intrakoronarno; prvo u bazalnim uslovima, a potom ponovo posle primene navedenih doza papaverina se u 3 navrata daju iste doze fiziološkog rastvora u intervalu od 30-60 sekundi (s obzirom da dejstvo papaverina nastupa posle 20 sekundi a prolazi posle oko 60-90 sekundi) i u Nikorandil grupi pre izazivanja maksimalne vazodilatacije daje se intrakoroni bolus u dozi od 12 mg nikorandila i nakon 10 minuta, što je procenjeno kao optimalno vreme delovanja leka ponavlja merenje u uslovima maksimalne vazodilatacije sa papaverinom po gore objašnjenj šemi. Automatski se računa srednje tranzitno vreme u bazalnim uslovima, potom pod

uslovima maksimalne vazodilatacije, i automatski se dobija koronarna rezerva protoka kao količnik srednjeg tranzitnog vremena u miru i tokom hiperemije. Vrednosti distalnog koronarnog pritiska i srednjeg tranzitnog vremena tokom hiperemije su korišćeni u kasnijoj analizi za računanje indeksa mikrovaskularne rezistencije, kao proizvoda ova 2 parametra. Reproductibilnost merenja frakcione i koronarne rezerve protoka nije posebno ispitivana, s obzirom da je prethodno ispitana i dokazana visoka reproductibilnost merenja RADI sistema (92).

3.3. Angiografska analiza

Svi koronarni angiogrami su snimani, i procenjivan je TIMI perfuzioni protok (Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade) (93) i MBG (Myocardial Blush Grade) (94) od strane dva interventna kardiologa koji nisu bili upoznati sa bolesnicima.

TIMI perfuzioni protok (The Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade) gde je:

0 = Ne postoji antegradni protok iza mesta okluzije

1 = Penetracija bez perfuzije. Kontrastno sredstvo prolazi iza mesta okluzije ali ne prebojava celo koronarno korito distalno od mesta opstrukcije tokom jedne angiografske sekvence

2 = Delimična perfuzija. Kontrastno sredstvo prolazi mesto opstrukcije i opacifikuje se koronarno korito distalno od mesta opstrukcije. Količina kontrastnog materijala u arteriji distalno od mesta opstrukcije, odnosno brzina njegovog ispiranja iz distalnog dela je vidno sporija nego što je protok kontrasta odnosno njegovo kod ne infarktne arterije

3 = Kompletna perfuzija. Antegradni protok u distalno korito iza mesta opstrukcije jednak je brzini antegradnog protoka proksimalno do opstrukcije, brzina ispiranja kontrastnog sredstva distalno od mesta opstrukcije jednako je brzini ispiranja kontrastnog sredstva iz ne infarktne arterije

MBG - myocardial blush grade

0 = Kontrastno sredstvo praktično ne ulazi u mikrovaskulaturu/nema prebojavanja miokarda kontrastnim sredstvom ili je ono minimalno prebojavanje miokarda –nema perfuzije tkiva u zoni infarktne arterije/ nema blush-a

1 = Kontrastno sredstvo ulazi u intramiokardne kapilare ali ova prebojenost perzistira sve do sledećeg ubrizgavanja kontrasta u zoni infarktne arterije(postoji miokardni blush)

2= Kontrastno sredstvo sporo prebojava intramiokardne kapilare (miokardni blush)

ali se sporo ispira tako da je kontrast prisutan u miokardu (intramiokardnim kapilarima) i nakon trećeg srčanog ciklusa infarktne arterije

3= Postoji normalan ulazak i ispiranje kontrastnog sredstva iz intramiokardnih kapilara tako da je kontrast blago prisutan na završetku ubrizgavanja

3.4. EKG rezolucija ST-segmenta

Svim bolesnicima pre PPKI i 60 minuta po završenoj PPKI uradjen je EKG snimak u Sali za kateterizaciju srca na aparatu Schiller AT-1. Prema nekim studijama (95-103) rezolucija ST-segmenta može biti prediktor oporavka funkcije leve komore. U ovim studijama vremenska razlika između bazno snimljenog i nakon završene intervencije EKG-a bila je od 90 minuta do par sati. I pored ovih studija nema definitivnog mišljenja o prediktivnoj mogućnosti rezolucije ST-segmenta na oporavak funkcije leve komore, kao ni optimalnog vremenskog perioda između baznog i kontrolnog EKG-a. Ipak, smatra se da smanjenje elevacije za >50% u odvodu gde je ona najveća posmatra se kao uspešnost reperfuzije, tj. >70% kompletna a <30 nekompletna rezolucija ST-segmenta. U ovoj studiji merenja su vršena 60 minuta po završenoj PPKI, a procenu su vršila dva kardiologa koji nisu bili upoznati sa istorijom bolesnika.

3.5. Ehokardiografska analiza

Ehokardiografski pregled je izvođen u Kabinetu za ergometriju i funkcionalno ispitivanje, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Radjen je 2-D ehokardiografski pregled (Acuson Sequoia C256, Siemens Medical Solutions USA) u levom lateralnom ležećem položaju. Kod svakog pacijenta su rađeni standardni ehokardiografski preseki: parasternalni presek kratke i duge osovine, kao i apikalni presek sa evaluacijom 2, 4 i 5 srčanih šupljina. Svi ehokardiografski nalazi su interpretirani od strane kardiologa koji nije bio upoznat sa rezultatima ostalih ispitivanja. Za potrebe analize segmentne pokretljivosti leve komore, leva komora je podeljena na 16 segmenata. Segmentna pokretljivost je računata na osnovu preporuka Američkog društva za ehokardiografiju (40) kao: normalna (1 poen), hipokinetična (2 poena), akinetična (3 poena) i diskinetična (4 poena). Indeks pokretljivosti zida leve komore (wall motion score index, WMSI) je računat kao količnik ukupnog skora sa brojem segmenata. Za potrebe ehokardiografske

analize, računata je kod svih pacijenata ejijsiona frakcija po Simpson-ovoj metodi i indeks pokretljivosti zida leve komore dan posle primarne perkutane koronarne intervencije i u periodu praćenja od mesec dana. Kao kriterijum za poboljšanje regionalne kontraktilnosti u periodu praćenja je smatrano poboljšanje kontraktilnosti kod najmanje 2 susedna segmenta.

3.6. Evaluacija koronarne rezerve protoka putem transtorakalne ehokardiografije

Evaluacija koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem je vršena u Kabinetu za ehokardiografiju, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Evaluacija je vršena kod pacijenata u levom lateralnom ležećem položaju na aparatu Acuson Sequoia C256, Siemens Medical Solutions USA. Za procenu protoka u distalnom delu leve descendentne koronarne artreija korišćen je modifikovani apikalni presek 3 šupljine, dok je za procenu koronarnog protoka u distalnom delu desne koronarne arterije ili cirkumfleksne arterije korišćen modifikovan uzdužni presek 2 šupljine. Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno ultrazvučnom sondom od 4 MHz. Za vizuelizaciju protoka u koronarnoj arteriji koristio se kolor Doppler sa usklađenim Nyquist limitom od 16-30cm/sekundi, dok je brzina protoka merena pulsni Doppler-om. Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno u uslovima vazodilatacije primenom adenzina intravenski u dozi od 140µg/kg telesne težine tokom 2 minuta. Dobijen je protok u bazalnim uslovima i pod uslovima vazodilatacije kao prosečna vrednost 3 uzastopna srčana ciklusa. Koronarna rezerva protoka je dobijena kao količnik dijastolne brzine protoka u uslovima vazodilatacije i dijastolne brzine protoka i miru.

3.7. Kliničko praćenje pacijenata

Svi pacijenti su praćeni klinički posle primarne perkutane koronarne intervencije. Kod pacijenata je posle 3 meseca rađena ponovni, kontrolni ehokardiografski pregled sa evaluacijom ejijsione frakcije i indeksa pokretljivosti zida leve komore i merenje transtorakalne rezerve koronarnog protoka . Prilikom ovih poseta pacijenti su intervjuisani za subjektivno stanje, odnosno pojavu bolova u grudima, gušenja, rehospitalizacije, reintervencije. Svi pacijenti su pre i posle intervencije praćeni za klasične faktore rizika za koronarnu bolest (pušenje, lipidi, dijabetes, hipertenzija, porodično opterećenje) kao i konkomitantnu terapiju. Svi pacijentu su praćeni u proseku tokom 1 ^{1/2} godine za pojavu eventualnih neželjenih kardiovaskularnih

dogadaja koji su definisani kao srčana smrt, reinfarkt miokarda, nestabilna angina i revaskularizacija.

3.8. Statistička analiza

Veličina uzorka izračunata je na osnovu sledeće formule za veličinu uzorka za očekivanju razliku u srednjim vrednostima ishodne kontinuirane numeričke varijable kod dve nezavisne grupe ispitanika:

$$n = \frac{2 \cdot \sigma^2 \cdot (Z_{1-\beta} + Z_{1-\frac{\alpha}{2}})^2}{\Delta^2}$$

gde je n broj potrebnih ispitanika po grupi, sigma – standardna devijacija ishodne varijable, Z – vrednost standardne normalne raspodele za alfa gresku od 0,05 (Z=1,96) i beta gresku 0,20 (tj. statističku snagu testa od 80%) (Z=0,84), a delta je očekivana razika u aritmetičkim sredinama. U prethodnoj randomizovanoj studiji (83), koja je poredila vrednosti IMR-a u grupi bolesnika podvrgnutih PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti, a koji su dobili nikorandil ili placebo, dobijene vrednosti IMR-a (sa standardnim devijacijama) su iznosile 25,4±12,1 i 17,9±9,1. Na osnovu ove studije, poboljšanje IMR-a u ispitivanoj grupi je iznosilo 7,5 jedinica, dok je zbirna standardna devijacija bila 10,71, izračunata prema sledećoj formuli:

$$\sigma = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot \sigma_1^2 + (n_2 - 1) \cdot \sigma_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}}$$

Gde su n1=n2=31, sigma1=12,1 sigma2=9,1.

Zamenom ovih vrednosti u jednačinu za veličinu uzorka dobija se :

$$n = \frac{2 \cdot 10,71^2 \cdot (0,84 + 1,96)^2}{7,5^2} = 32.$$

Dakle, imajući u vidu da očekivana promena IMR-a u grupi ispitanika sa akutnim infarktom miokarda treba da bude najmanje jednaka ili veća od promene istog parametra kod bolesnika sa

stabilnom koronarnom bolešću (tj. najmanje 7,5 jedinica), potrebna veličina uzorka iznosi 32 ispitanika po grupi, odnosno ukupno 64 bolesnika.

Svi podaci su unešeni u specijalnu kreiranu bazu podataka u programu Excel, a potom statistički obrađeni u statističkom programu SPSS, Chicago III (verzija 15). Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. U statističkoj analizi su korišćene metode deskriptivne statistike, a zatim Student-ov t test za parne uzorke i nevezane uzorke. Prvo je rađeno testiranje normalnosti raspodele Kolmogorov-Smirnov-im testom svih ispitivanih varijabli, i s obzirom na normalnu raspodelu podataka utvrđeno je da se mogu raditi parametrijski testovi. Poređenje invazivnih fizioloških, angiografskih i kliničkih varijabli je rađeno Pearson-ovom korelacijom. Za utvrđivanje prognostičkog značaja, varijable koje su se pokazala značajnim Student-ovim t testom za nevezane uzorke, su potom testirane putem univarijantne, a potom i multivarijantne regresione analize. Za definisanje graničnih vrednosti koji diferenciraju prognostički značaj pojedinih varijabli rađene su ROC krive, uz određivanje »cut-off« tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Prognostički značaj invazivnih parametara za pojavu restenoze je analiziran putem Cox-ove multivarijantne analize, na isti način predstavljen prethodno (Studentov t test za nevezane uzorke, potom univarijantna analiza, i oni parametri koji su značajni ulaze u multivarijantnu analizu). Za definisanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti su korišćene standardne formule. Statistička značajnost je postavljena na $p < 0.05$.

4. Rezultati

4.1. Ispitivana populacija. Izvodljivost primarne perkutane koronarne intervencije.

U ispitivanje je uključeno 64 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST segmenta, sa usporenim ili bez protoka na koronarnoj arteriji odgovornoj za infarkt miokarda, koji su nasumično uključivani u grupu tretiranu Nikorandilom ili Kontrolnu grupu. Obe grupe su imale po 32 bolesnika. Nikorandil gupa – 26 muškaraca i 6 žena, prosečne starosti 56.47 ± 9.0 (raspon godina 47-65). Kontrolna grupa – 22 muškarca i 10 žena, prosečne starosti 59.8 ± 7.8 (raspon godina 52-68). Svim bolesnicima bilo je zajedničko to da je prvi infarkt. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda je postavljena na osnovu prisustva namanje 2 od 3 kriterijuma za dijagnozu infarkta miokarda: produženog tipičnog bola u grudima u trajanju od više od 20

minuta, na EKG nalazu ST elevacija više od 2mm u najmanje 2 susedna odvoda i karakterističan rast kardiospecifičnih enzima (CK, CK MB) najmanje 2 puta većih od referentnih vrednosti. Pacijenti su obe grupe bili tretirani shodno važećim preporukama za STEMI (90). Pre primarne PKI svi bolesnici su dobili 600mg klopidozela i 300mg acetilsalicilne kiseline. U rad su uključeni pacijenti sa prvim infarktomiokarda. Pacijenti koji su bili u kardiogenom šoku, reanimirani nisu uzimani u obzir za dalje ispitivanje. Distribucija faktora rizika, zajedno sa demografskim podacima je data na Tabeli 1.

Tabela 1. Demografski podaci bolesnika (N=64)

	Kontrolna grupa (n=32)	Nikorandil grupa (n=32)	p-vrednost
Muški pol, n (%)	22 (68%)	26 (81%)	0.387
Starost (godinama)	59.8±7,8	56.47±9.0	0.120
Hipertenzija, n (%)	19 (59%)	16 (50%)	1.000
Dislipidemija, n (%)	13 (41%)	13 (41%)	1.000
Diabetes			0.325
Oralna terapija, n (%)	6 (19%)	11 (34%)	
Insulinska terapija, n (%)	1 (3%)	1 (3%)	
Pušači			0.696
Aktivni, n (%)	13 (40%)	16 (50%)	
Bivši, n (%)	4 (13%)	5 (16%)	
Nasledje za KVB, n (%)	17 (53%)	19(59%)	0.801
Body-mass indeks (kg/m ²)	27.9±4.9	28.8±4.7	0.470

Obe grupe imale su približno isti broj bolesnika muškog pola, granica starosti bolesnika je bila neznačajno veća u Kontrolnoj grupi (52-68 godina starosti) u odnosu na Nikorandil grupu (48-66 godina starosti). Statistička analiza demografskih podataka pokazala je da nema značajne razlike medju bolesnicima obe grupe. Kod svih bolesnika uradjena je primarna PKI.

4.2. Primarna perkutana koronarna intervencija, angiografski podaci

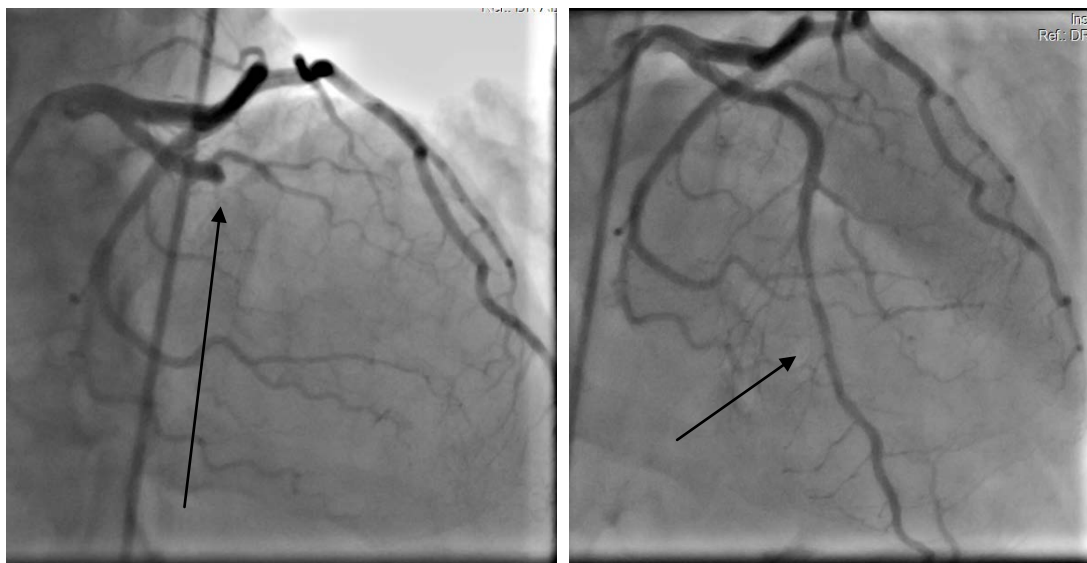
Primarna perkutana koronarna intervencija je urađena kod svih bolesnika obe grupe (64/64, 100%), i neposredna procedura je kod svih pacijenata prošla bez komplikacija. Nije bilo statistički značajne razlike medju grupama u totalnom vremenu trajanja ishemije [238(129 srednje) u Kontrolnoj grupi vs 197 (144 srednje) u Nikorandil grupi, $p=0.240$], zbog nešto dužeg trajanja vremena od pojave bola do prvog kontakta sa lekarom (pain to door vreme). Broj balon predilatacija, manuelnih tromboaspiracija, administracija GPIIb/IIIa inhibitora i postdilatacija bio je sličan u obe grupe. Kod svih bolesnika obe grupe 64/64 (100%) tokom koronarne intervencije ugrađeni su stentovi. Ukupno je dakle implantirano 89 stentova kod 64 bolesnika, Kontrolna grupa 45 stentova kod 32 bolesnika (odnosno 1.41 ± 0.61 po bolesniku), Nikorandil grupa 44 stenta kod 32 bolesnika (odnosno 1.38 ± 0.61 po bolesniku) p vrednost je 0.839. Prosečan prečnik stentova u Kontrolnoj grupi je bio 3.06 ± 0.39 mm (raspon 2.5-4.0mm), u Nikorandil grupi 3.14 ± 0.38 mm (raspon 2.5-4.0mm), p je jednako 0.387. Prosečna dužina stentova u Kontrolnoj grupi je bila 20.7 ± 5.4 mm (raspon 12-28mm) a u Nikorandil grupi 21.8 ± 4.7 mm (raspon 15-32mm), p je jednako 0.367. Prosečna maksimalna inflacija stenta je bila 15 ± 3 atmosfere (raspon 10 – 24 atmosfere), u Kontrolnoj grupi 16 ± 3 atmosfere (raspon 12 - 24 atmosfere) a u Nikorandil grupi 13.9 ± 2 atmosfera (raspon 10 – 18 atmosfera). Svi klinički, proceduralni i angiografski podaci prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Klinički, proceduralni i angiografski podaci

	Kontrolna grupa	Nicorandil grupa	p-vrednost
Pain to door vreme, srednje (IQR) (minutima)	180 (165)	117 (134)	0.087
Door to balloon vreme, srednje (IQR) (minutima)	50 (39)	45 (57)	0.928
Totalno vreme ishemije, srednje (IQR) (minutima)	238 (129)	197 (144)	0.240
Killip klasa na prijemu			0.774
Klasa I, n (%)	25 (78%)	23 (72%)	
Klasa II, n (%)	7 (22%)	9 (28)	
IM prednjeg zida, n (%)	11(34%)	13 (41%)	0.797
Infarktna arterija			0.609
LAD, n (%)	11 (34%)	14 (44%)	
RCA, n (%)	21 (66%)	18 (56%)	
TIMI 0 protok pre, n (%)	32 (100%)	31 (97%)	1.000
Manualna tromboaspiracija, n (%)	10 (31%)	7 (22%)	0.572
Balon predilatacija, n (%)	18 (56%)	15 (47%)	0.617
GP IIb/IIIa inhibitori, n (%)	3 (10%)	3 (10%)	1.000
Broj implantiranih stentova	1.41±0.61	1.38±0.61	0.839
Ukupna dužina stentova (mm)	20.7±5.4	21.8±4.7	0.367
Prosečan dijametar stentova (mm)	3.06±0.39	3.14±0.38	0.387
Balon postdilatacija, n (%)	2	2	1.000
TIMI 3 protok posle, n (%)	32 (100%)	32 (100%)	1.000
Myocardial blush grade 3 posle, n (%)	29 (89,3%)	32 (100%)	1.000

Myocardial blush grade 2 posle, n (%)	3 (10,7%)		
Kreatinin kinaza (U/L)	2152±1822	1778±1108	0.325
Kreatinin kinaza MB (U/L)	223±149	148±116	0.028
Troponin (µg/L)	65±111.5	32.3±45.9	0.130

Primarna PKI je bila angiografski uspešna kod svih bolesnika. Angiografska distribucija infarktних arterija je bila sledeća u Kontrolnoj grupi: LAD 11 bolesnika (34%), RCA 21 bolesnik (66%), u Nikorandil grupi: LAD 14 bolesnika (44%), RCA 18 bolesnik (56%), Tabela 2 . Po završetku procedure kod svih bolesnika (64/64, 100%) u obe grupe dobijen je TIMI 3 protok, a MBG 3 dobijen je kod 29/32 u Kontrolnoj grupi i 32/32 u Nikorandil grupi. Maksimalne izmerene vrednosti kardiospecifičnih enzima u obe grupe bile su bez statistički značajne razlike ali sa tendencijom manjih maksimalnih vrednosti kod bolesnika u Nikorandil grupi: CK MB 148±116 vs 223±149, Troponin 32.3±45.9 vs 65±111.5 u Kontrolnoj grupi. Na slici 14 prikazana je prednje descendentna koronarna arterija (LAD) pre intervencije, okludirana trombom u nivou račve sa prvom dijagonalnom (D1) arterijom, prva septalna (S1) grana se ne vizualizuje i nakon završene intervencije sa implantiranim stentom u nivou okluzije i prikazanim svim bočnim granama kao i vidljivim blašom.



Slika 14. LAD pre PPKI

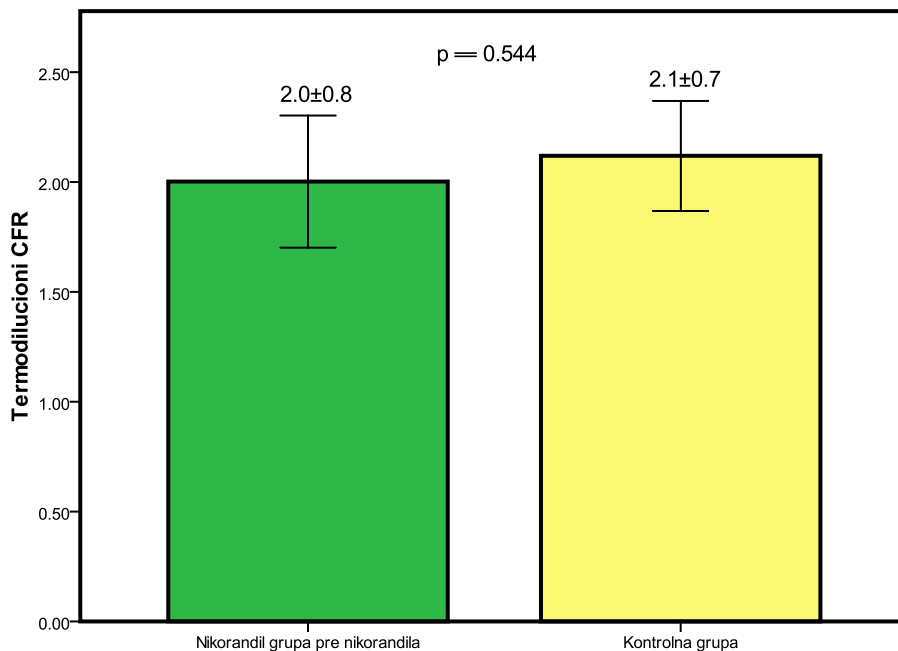
LAD posle PPKI

4.3. Vrednosti termodilucione koronarne rezerve protoka i frakcione rezerve protoka

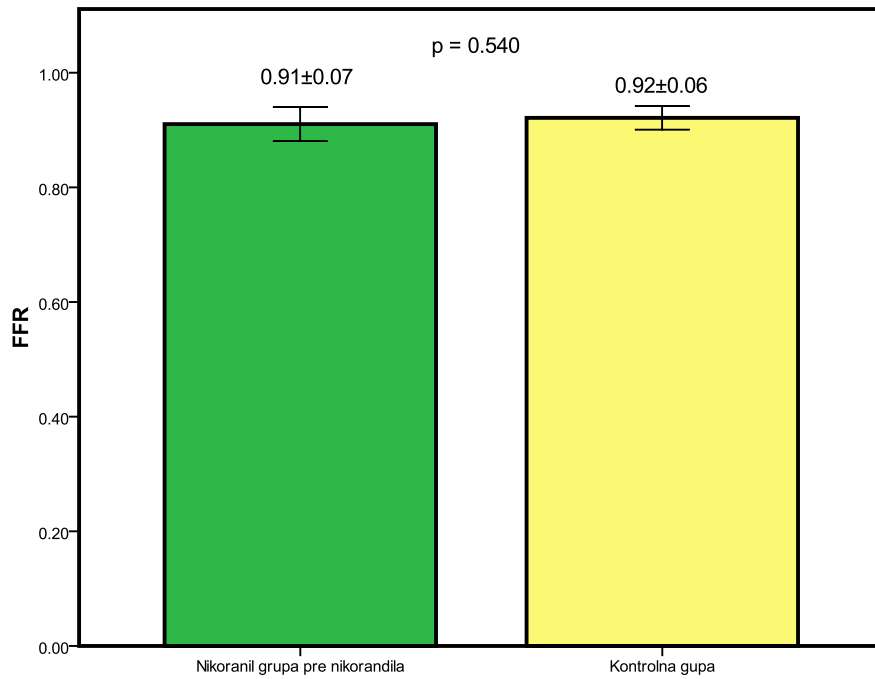
Iako je primarni cilj studije bio merenje Indeksa mikrovaskularne rezistencije i uticaj nikorandila na njegove vrednosti, merili smo u obe grupe vrednosti koronarne i frakcione rezerve protoka (CFR i FFR). Koronarnu rezervu protoka računali smo po jednačini $CFR = Tm_{baz} / Tm_{hyp}$ (tranzitno vreme pre i nakon izazivanja maksimalne vazodilatacije) a frakcionu rezervu protoka na osnovu jednačine $FFR = Pd / Pa$ (srednje vrednosti distalnog i aortnog pritiska). Nakon primarne PKI u Nikorandil grupi obe vrednosti merene su pre i nakon administracije nikorandila a u Kontrolnoj grupi merene su samo jednom. Kod bolesnika u Nikorandil grupi pre administracije nikorandila srednja vrednost CFR-a bila je 2.0 ± 0.8 (raspon 1.19 - 5.2). Bolesnici u Kontrolnoj grupi imali su srednju vrednost CFR-a 2.1 ± 0.7 (raspon 1.1 - 3.7). Nije postojala statistički značajna razlika medju grupama $p=0.544$. Kod bolesnika u Nikorandil grupi pre administracije nikorandila srednje vrednosti CFR-a bile su 2.0 ± 0.08 (raspon 1,19 - 5,2) a nakon administracije nikorandila 1.7 ± 0.6 (raspon 0.9 - 3.2) $p=0.119$. Kod bolesnika u Nikorandil grupi pre administracije nikorandila srednje vrednosti FFR-a bile su 0.91 ± 0.07 (raspon 0.51 - 0.99) a kod bolesnika u Kontrolnoj grupi srednja vrednost je bila 0.92 ± 0.06 (raspon 0.78 - 0.99), takodje bez statistički značajne razlike $p=0.540$. U Nikorandil grupi pre administracije nikorandila srednje vrednosti FFR-a bile su 0.91 ± 0.07 (raspon 0.51 - 0.99) nakon administracije nikorandila 0.91 ± 0.07 (raspon 0.77 - 0.99) $p=0.725$. Merenjem bazalnih vrednosti CFR-a i FFR-a kako u Nikorandil tako i u kontrolnoj grupi dobili smo da medju grupama ne postoji statistički značajna razlika. Srednja vrednost Pa u Nikorandil grupi pre administracije nikorandila bila je 83.1 ± 13.6 mmHg (raspon 136-56mmHg), posle administracije nikorandila srednja vrednost Pa je bila 73.7 ± 10.6 mmHg (raspon 92-46mmHg), $p < 0.001$. Srednja vrednost Pd u Nikorandil grupi pre adminastracije nikorandila bila je 74.9 ± 9.0 mmHg (raspon 94-54mmHg), po administraciji nikorandila srednja vrednost Pd je bila 66.8 ± 14.6 mmHg (raspon 84-36mmHg), $p < 0.001$. U kontrolnoj grupi srednja vrednost Pa bila je 74.6 ± 14.5 mmHg (raspon 98-51mmHg), a srednja vrednost Pd 68.9 ± 14.6 mmHg (raspon 95-43mmHg).

Posle administracije nikorandila tokom maksimalne vazodilatacije je došlo do pada pritiska, Pa u je u proseku bio niži za 38mmHg, Pd za 11mmHg, što je razlog nižih vrednosti koronarne

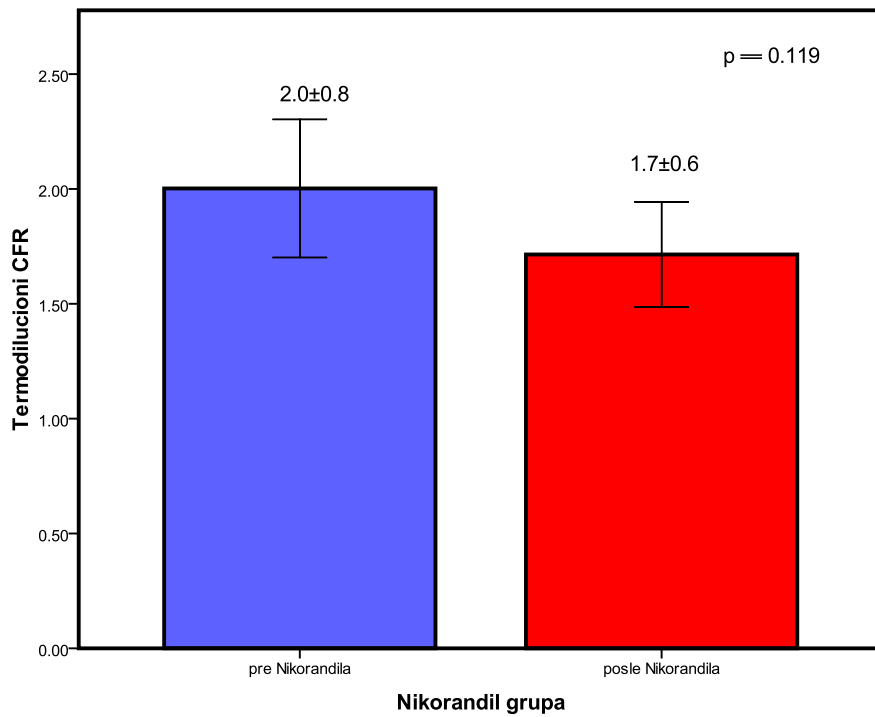
rezerve protoka u Nikorandil grupi nakon administracije nikorandila. Vrednosti frakcione rezerve protoka u Nikorandil grupi ne vezano za administraciju nikorandila ne pokazuju statistički značajnu razliku obzirom da na vrednosti FFR hemodinamski parametri nemaju uticaja. Sve ove vrednosti prikazane su na Grafikonima 1,2,3 i 4. S obzirom da CFR predstavlja odnos između maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka, smanjen CFR može značiti ili smanjen maksimalni ili povećan bazalni protok, ili kombinaciju jednog i drugog kao i to što je pokazano da fiziološke promene srčane frekvencije, krvnog pritiska, kao i kontarktilnosti utiču na varijacije bazalnog koronarnog protoka. Na kraju, s obzirom na zavisnost CFR-a od bazalnog protoka, na koje kao što je rečeno utiču različita fiziološka i patološka stanja, teško je utvrditi precizne granične ili »cut-off«vrednosti što otežava razgraničenje fiziološki značajnih od neznačajnih stenoza. Uzimajući u obzir sva ova ograničenja koronarne rezerve protoka, u prvoj polovini 90-tih godina prošlog veka je uveden koncept frakcione rezerve protoka (FFR) od strane Nice Pijlsa i Bernarda de Bruyna, koji se bazira samo na maksimalnoj koronarnoj perfuziji, putem merenja intrakoronarnog pritiska.



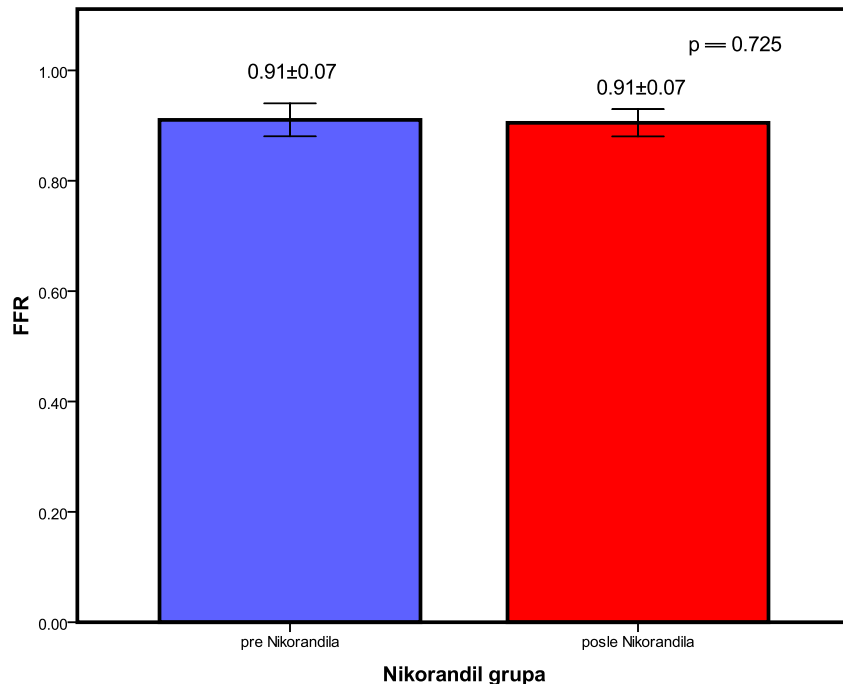
Grafikon 1. Koronarna rezerva protoka merena bazalno u obe grupe



Grafikon 2. Frakciona rezerva koronarnog protoka merena bazalno u obe grupe



Grafikon 3. Koronarna rezerva protoka u Nikorandil grupi pre i nakon administracije Nikorandila



Grafikon 4. Frakciona rezerva koronarnog protoka u Nikorandil grupi pre i nakon administracije nikorandila

4.4. Izvodljivost merenja Indeksa Mikrovaskularne rezistencije

Merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika u obe grupe je izvedeno intrakoronarnim davanjem papaverina koji je dat radi izazivanja maksimalne hiperemije (64/64, 100%). Kod bolesnika u Nikorandil grupi merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije je izvedeno dva puta po završenoj primarnoj PKI, pre i posle davanja intrakoronarnog bolusa nikorandila, intrakoronarnim davanjem papaverina koji je dat radi izazivanja maksimalne hiperemije (32/32, 100%). Kod bolesnika u Kontrolnoj grupi merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije intrakoronarnim davanjem papaverina koji je dat radi izazivanja maksimalne hiperemije (32/32, 100%) izvedeno je samo jedan put po završenoj primarnoj PKI.

Intrakoronarni bolus papaverina je kod većine pacijenata izazvao prolazne promene EKG-a u vidu negativizacije T talasa. Međutim, ni kod jednog pacijenta, intrakoronarni bolus papaverina, nije izazvao značajne i ozbiljne neželjene efekte. Nikorandil je kod većine pacijenata izazvao prolazne promene EKG-a u vidu negativizacije T talasa ili elevacije ST segmenta, kod 2 bolesnika napravio prolazni kompletan AV blok koji je rešen IV davanjem atropina (2/30, 6.7 %). Merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije je uspešno izvedeno kod svih bolesnika u obe

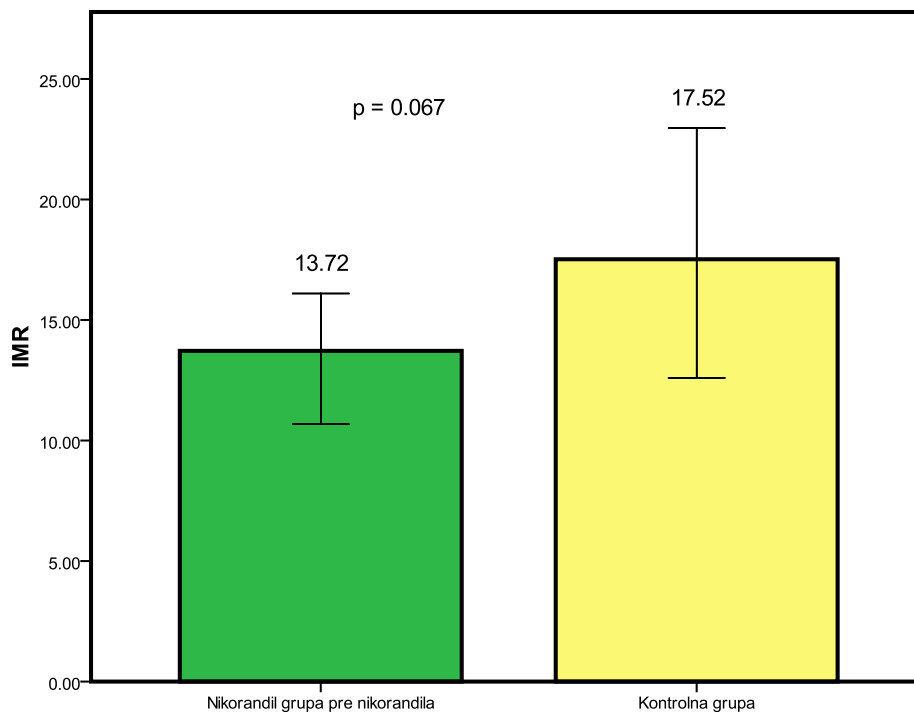
grupe 64/64 (100%), uspešnost plasiranja RADI 5 koronarne žice 100%. Kod svih bolesnika merenje je izvedeno a rezultati dobijenu su bili adekvatni (izvodljivost merenja kod 100%).

4.5. Vrednosti Indeksa Mikrovaskularne Rezistencije u Kontrolnoj i Nikorandil grupi

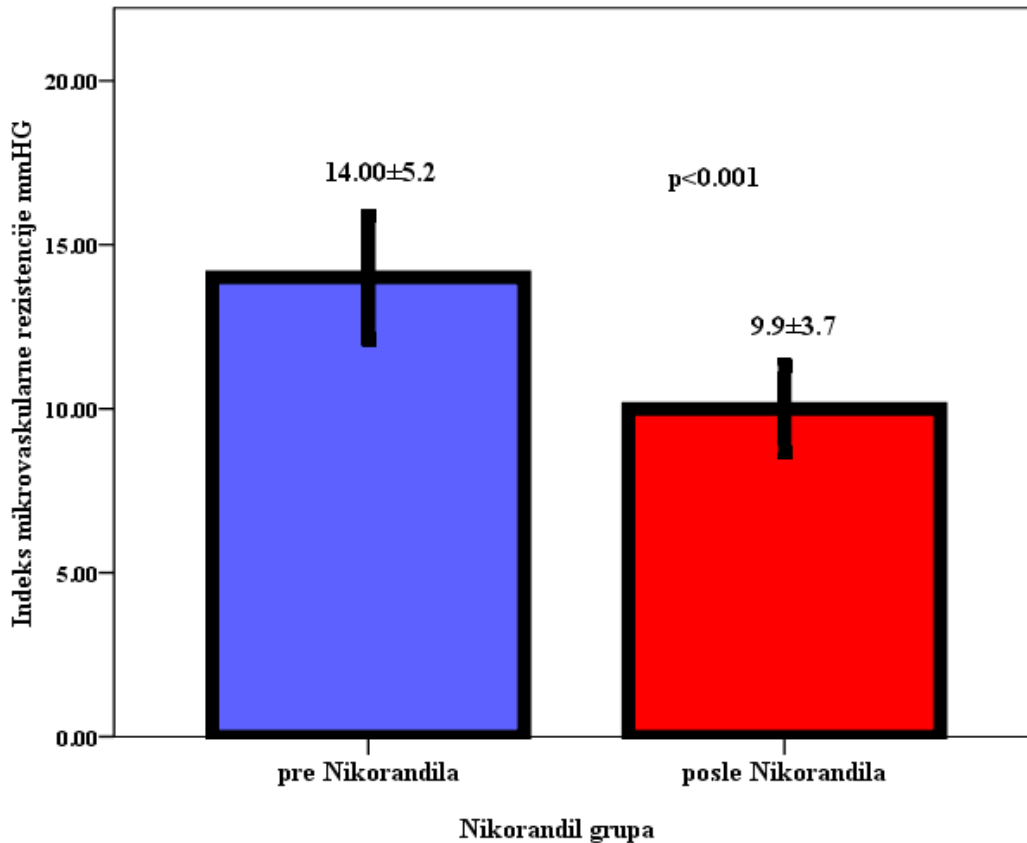
Vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije bazalno mereni u Nikorandil grupi iznose 13.72 (mediana), a u Kontrolnoj grupi 17.52 (mediana), $p = 0.067$ (Grafikon 5).

Dobijeni rezultati merenja Indeksa mikrovaskularne rezistencije bazalno u obe grupe pokazali su nam da medju grupama nema statistički značajne razlike.

Vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika u Nikorandil grupi pre administracije nikorandila bile su 14 ± 5.2 mmHg /s (raspon 5.94-24.36mmHg) nakon davanja nikorandila vrednosti su bile 9.9 ± 3.7 mmHg (raspon 4.70-17.98mmHg), $p < 0.001$ (Grafikon 6). Statistički je postojala značajna razlika u vrednostima indeksa mikrovaskularne rezistencije pre i nakon administracije nikorandila, $p < 0.001$.



Grafikon 5. Vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije merene bazalno kod bolesnika u Nikorandil i Kontrolnoj grupi



Grafikon 6. Vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika u Nikorandil grupi pre i nakon administracije nikorandila

Primena nikorandila dovela je do značajnog smanjenja indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika u Nikorandil grupi. Kao univarijantni prediktor finalne vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije pokazao se samo nikorandil što se vidi iz tabele 3.

Tabela 3. Univarijantni prediktori finalnog IMR-a (64 bolesnika, 32/32)

Varijable	B (95% CI for B)	p-vrednost
Starost	0.339 (-0.144 – 0.821)	0.166
Pol	3.455 (-6.065 – 12.975)	0.471
Administracija nikorandila	13.937 (6.451 – 21.422)	<0.001
Hipertenzija	-1.323 (-9.632 – 6.987)	0.751
Dislipidemija	2.705 (-5.696 – 11.106)	0.522
Diabetes	-0.550 (-9.609 – 8.510)	0.904
Pušenje	-5.694 (-13.998 – 2.610)	0.175
Nasledje	6.230 (-1.964 – 14.423)	0.134
Pain to door vreme	0.025 (-0.003 – 0.053)	0.082
Door to balloon vreme	-0.021 (-0.124 – 0.082)	0.680
Ukupno vreme ishemije	0.022 (-0.006 – 0.049)	0.117
Body-mass indeks	-0.404 (-1.272 – 0.464)	0.356
Predilatacija	-0.927 (-9.207 – 7.353)	0.824
Tromboaspiracija	-4.643 (-13.942 – 4.655)	0.322
administracija GP IIb/IIIa	5.191 (-8.950 – 19.332)	0.466
Broj implantiranih stentova	-1.564 (-8.423 – 5.295)	0.650
Ukupna dužina stentova	-0.305 (-1.122 – 0.512)	0.459
Prosečan dijametar stentova	-6.270 (-17.244 – 4.705)	0.258
Postdilatacija	-3.039 (-20.123 – 14.046)	0.723
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.010 (-1.316 – 1.297)	0.988
Maksimalna ST segment elevacija 60 min posle PKI	1.193 (-1.147 – 3.533)	0.312
Maksimalna vrednost CK	0.000 (-0.002 – 0.003)	0.837
Maksimalna vrednost T	-0.003 (-0.052 -0.045)	0.894

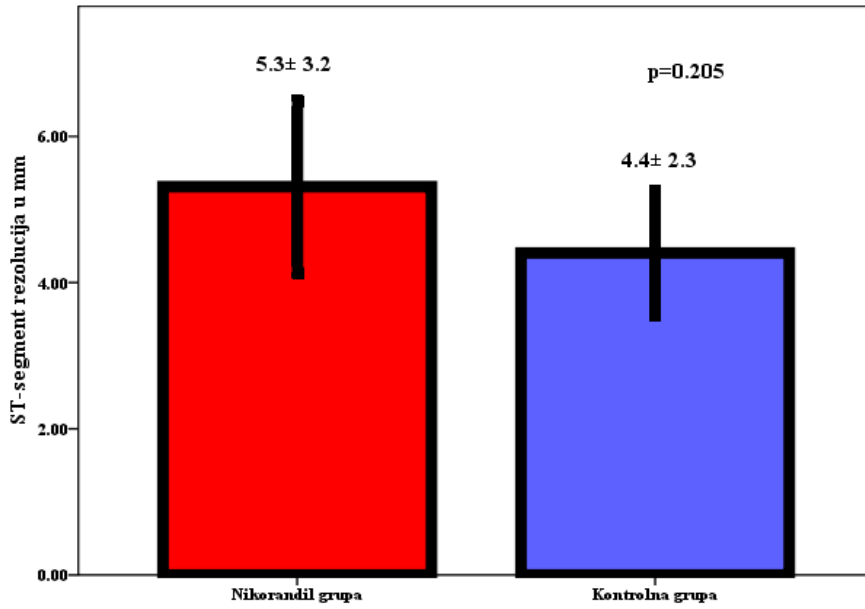
Kao što je ranije navedeno u tekstu u validacionim studijama, Aarnoudse i sar.(49), in vitro, poredeći IMR sa direktno merenom miokardnom rezistencijom na različitim stepenima protoka,

miokardne rezistencije i i različitim stepenima epikardne stenoze, su pokazali visoku korelaciju $r = 0,94$, $p < 0.001$, sa direktno merenom rezistencijom. Smatra da su vrednosti manje od 20 povezane sa normalnim stanjem mikrocirkulacije, vrednosti veće od 30 sa poremećenim stanjem mikrocirkulacije, dok bi vrednosti između 20 i 30 predstavljale sivu zonu. Takodje prema studiji Solberga-a i sar. (63), po kome je raspon normalnih vrednosti 7.3 – 27.2mmHg. Mi smo uzeli da je do 30mmHg normalna vrednost, dok više od 30mmHg govori u prilog poremećaja mikrocirkulacije.

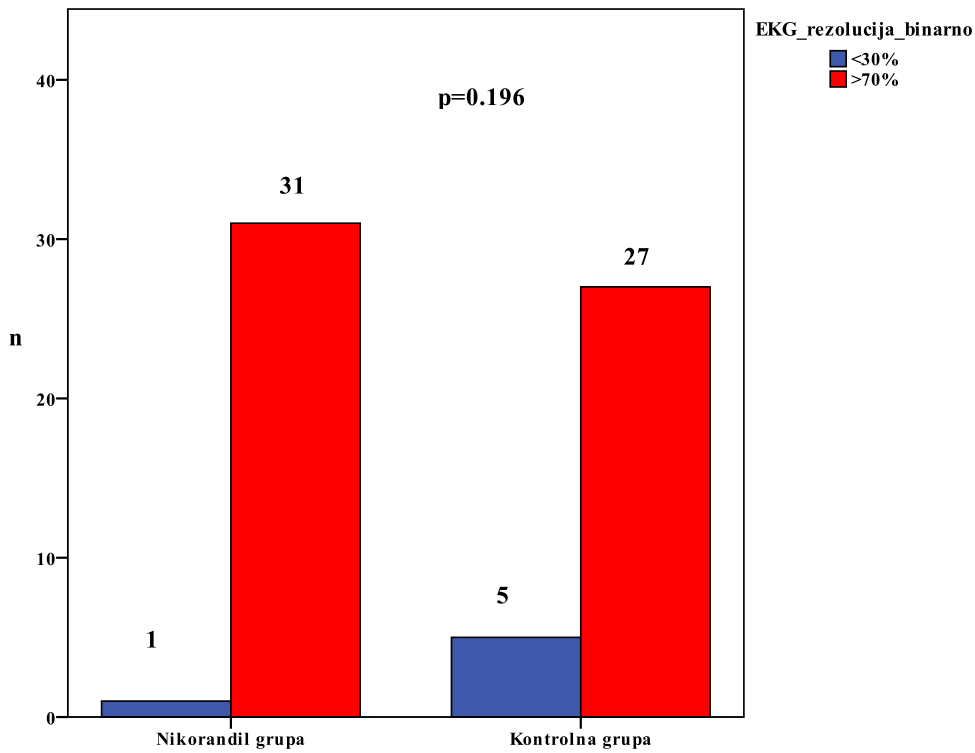
Prema ovome u Kontrolnoj grupi od 32 bolesnika 19 je imalo IMR manji od 20mmHg (raspon 6.48-19.8mmHg), kod 6 se vrednost IMR kretala 20 – 30 mmHg (raspon 21.6-22.9mmHg), a 7 bolesnika imalo je IMR viši od 30mmHg (raspon 31.62-69.58mmHg), bolesnici u Nikorandil grupi 32/32 imali su IMR manji od 20mmHg (raspon 6.1-17.98mmHg).

4.6. Rezolucija ST-segmenta u Nikorandil i Kontrolnoj grupi

Kao što je ranije navedeno, prema nekim studijama (94-102) rezolucija ST-segmenta može biti prediktor oporavka funkcije leve komore. U ovim studijama vremenska razlika između snimljenog EKG-a pre i nakon završene intervencije EKG-a bila je od 90 minuta do četiri sata, u nekim studijama rezolucija $>70\%$ smatrala se potpunom a $<30\%$ nepotpunom. Mi smo snimali EKG pre i 60 minuta po završenoj intervenciji. Svi bolesnici obe grupe 64/64 imali su pre intervencije elevaciju veću od 2mm u dva susedna odvoda. Kontrolni EKG radjen je 60 minuta po završenoj intervenciji. Praćena je rezolucija ST-segmenta u odnosu na maksimalnu ST elevaciju. Maksimalna ST elevacija kod bolesnika u Nikorandil grupi bila je 15mm, u Kontrolnoj grupi 10mm. Nakon isteka 60 minuta od završetka intervencija na ponovljenim EKG snimcima, statistički nije postojala značajna razlika, $p=0.205$ (Grafikon 7). Kod bolesnika u Nikorandil grupi rezolucija St-segmenta bila je 5.3 ± 3.2 mm, a u Kontrolnoj grupi 4.4 ± 2.3 mm. Bez obzira što statistički nije bila značajna, kod bolesnika u Nikorandil grupi vidi se veća tendencija rezolucije ST-segmenta, ili ako gledamo gde je bila veća od 70% i manja od 30% dobijamo da je nepotpunu rezoluciju u Nikorandil grupi imao 1 bolesnik a u Kontrolnoj grupi 5 bolesnika (Grafikon 8).

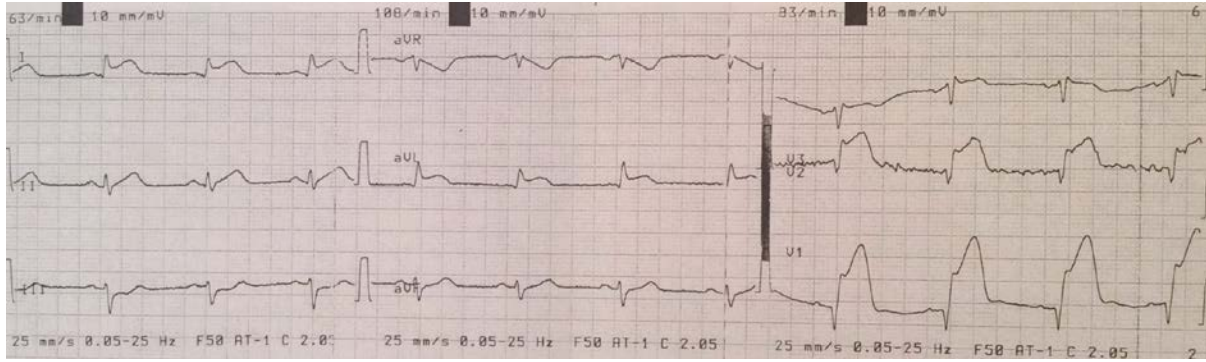


Grafikon 7. Rezolucija ST-segmenta medju grupama

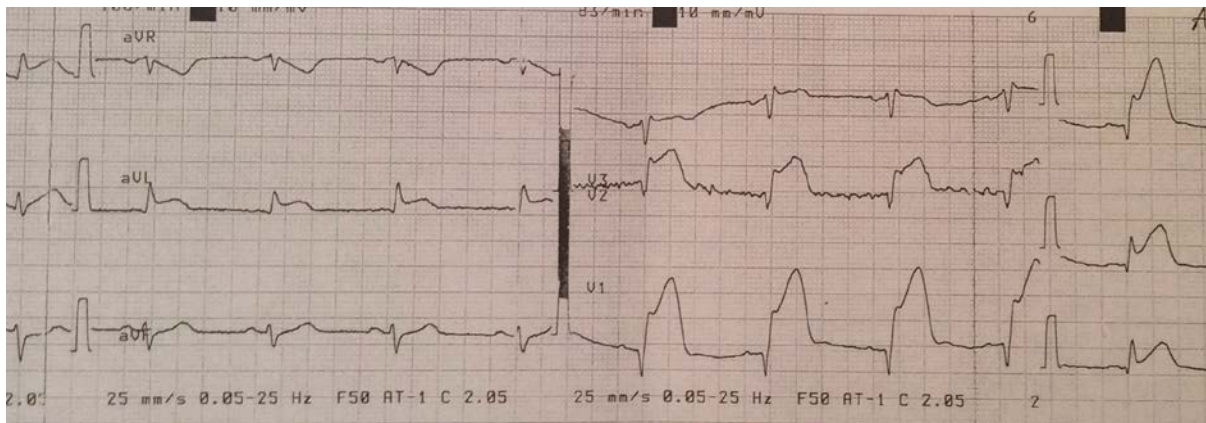


Grafikon 8. Rezolucija ST-segmenta izmedju grupa

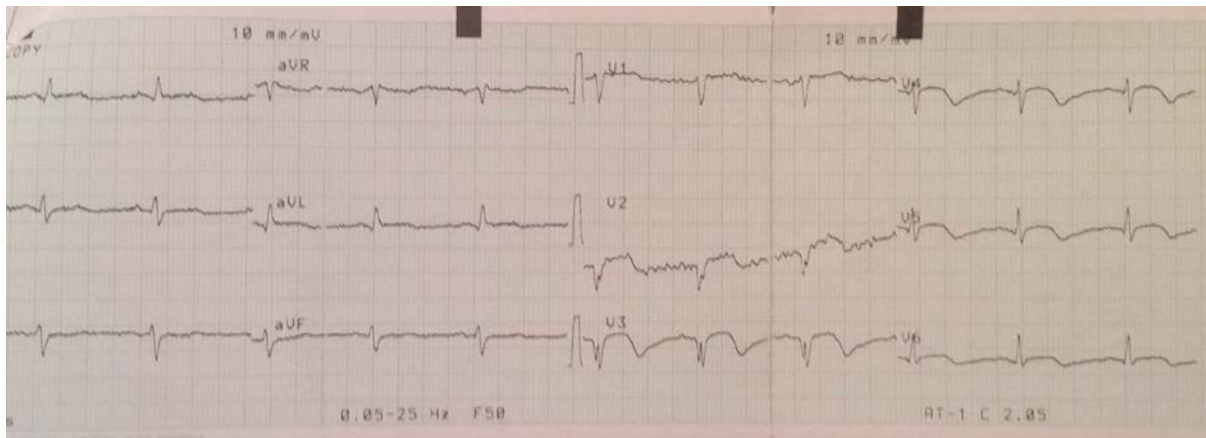
I pored ovih studija nema definitivnog mišljenja o prediktivnoj mogućnosti rezolucije ST-segmenta na oporavak funkcije leve komore, kao ni optimalnog vremenskog perioda između baznog i kontrolnog EKG-a. Na slici 15 prikazan je EKG pre i 60 minuta posle intervencije (bolesnik sa prednjim infarktom iz Nikorandil grupe) na kome se vidi maksimalna elevacija od 18mm u V3. U istom odvodu dolazi do skoro kompletne ST-segment rezolucije kao i u ostalim odvodima.



15a



15b



15c

Slika 15.a,b- pre pPKI, c- posle PPKI

4.7. Koronarna rezerva protoka, ejekciona frakcija i indeks pokretljivosti zida leve komore– dan posle PPKI

Kao što je gore napomenuto koncept koronarne rezerve protoka, kao funkcionalnog parametra, je uveden i definisan od strane Lance Gould-a, kao odnos maksimalnog postignutog koronarnog protoka (izazavnim privremenom okluzijom arterije, fizičkim ili farmakološkim stresom) i protokom u miru (35). Nekoliko fizioloških varijabli i patoloških stanja utiču na maksimalni koronarni protok i koronarnu rezervu protoka. Fiziološke varijable koje utiču na koronarni protok i koronarnu rezervu protoka:

1. Gradijent perfuzionog pritiska
2. Transmuralni gradijent koronarnog protoka
3. Distribucija koronarne vaskularne rezistence
4. Srčana frekvenca
5. Masa i zapremina leve komore
6. Naprezanje zida leve komore i enddijastolni pritisak
7. Reološki parametri

Poremećen koronarni protok i koronarna rezerva protoka osim kod stenozе epikardne koronarne arterije postoji i kod većeg broja kardiovaskularnih obolenja koje zahvataju epikardne koronarne arterije ili **koronarnu mikrocirkulaciju** ili oboje. U uslovima postojanja koronarne stenozе dolazi do smanjenja koronarne rezerve protoka i to na sledeci nacin:

- Hemodinamski neme stenozе od 0% do 40%, koje ne uticu na koronarnu rezervu protoka
- Klinički neme stenozе od 40%-70%, koje smanjuju koronarnu rezervu protoka ali ipak ne dostizu kritični prag koji je potreban za izazivanje ishemije pri testiranju
- Klinički značajne stenozе od 70%-90%, koje smanjuju koronarnu rezervu ispod 2 i koje prati pojava ishemije pri testiranju
- Teške stenozе veće od 90%, pri kojima postoji redukcija koronarnog protoka i u miru, i pri kojima je koronarna rezerva smanjena na 1 i ispod 1; kod ovakvih stenozа kod testiranja vazodilatatorima dolazi do smanjenja poststenotičnog protoka zahvaljujući nastanku fenomena “kradje”.

- U slučaju kada na arteriji postoji više stenotičnih promena , koronarni protok nije određen samo postojanjem najteže i dominantne stenozе , već je određen postojanjem serijskih stenozа i njihovim aditivnim efektom (41)
- Koronarna rezerva protoka može biti smanjena i u odsustvu stenozе na epikardnoj koronarnoj arteriji i to u slučajevima kad je ***postoje promene u mikrovaskularnoj cirkulaciji nakon infarkta miokarda***, kod hipertenzije sa i bez hipertrofije leve komore, dijabetesa, hiperholesterolemije, dilatativne i hipertrofične kardiomiopatije, sindroma X, postojanjem vitalnog i nekrotičnog tkiva, kolateralne cirkulacije, anti-ishemične terapije i drugim obolenjima.

Merenje koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem, ehokardiografska analiza globalne funkcije leve komore kao i procena segmentne pokretljivosti njenog zida je vršena u Kabinetu za ehokardiografiju, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Prvo merenje je vršeno dan posle primarne PKI. Uspešnost merenja u obe grupe je bila 100% , 64/64 . Dobijen je protok u bazalnim uslovima i pod uslovima vazodilatacije kao prosečna vrednost 3 uzastopna srčana ciklusa. Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno u uslovima vazodilatacije primenom adenzina intravenski u dozi od 140 μ g/kg telesne težine tokom 2 minuta. Koronarna rezerva protoka je dobijena kao količnik dijastolne brzine protoka u uslovima vazodilatacije i dijastolne brzine protoka i miru. Ni kod jednog bolesnika nije bilo komplikacija tokom IV primene adenzina. Srednje vrednosti koronarne rezerve protoka dan posle primarne PKI kod bolesnika u Nikorandil grupi bili su 2.69 \pm 0.38 (raspon 2.27-3.5), u Kontrolnoj grupi srednja vrednost je bila 2.03 \pm 0.41 (raspon 1.05-2.92), (Grafikon 9). Razlika u vrednostima između grupa bila je statistički značajna p<0.001. Kao jedan od univarijantnih prediktora transtorakalne koronarne rezerve protoka bio je kao i kod indeksa mikrovaskularne rezistencije ***nikorandil*** , što se vidi iz tabele 4 i 5.

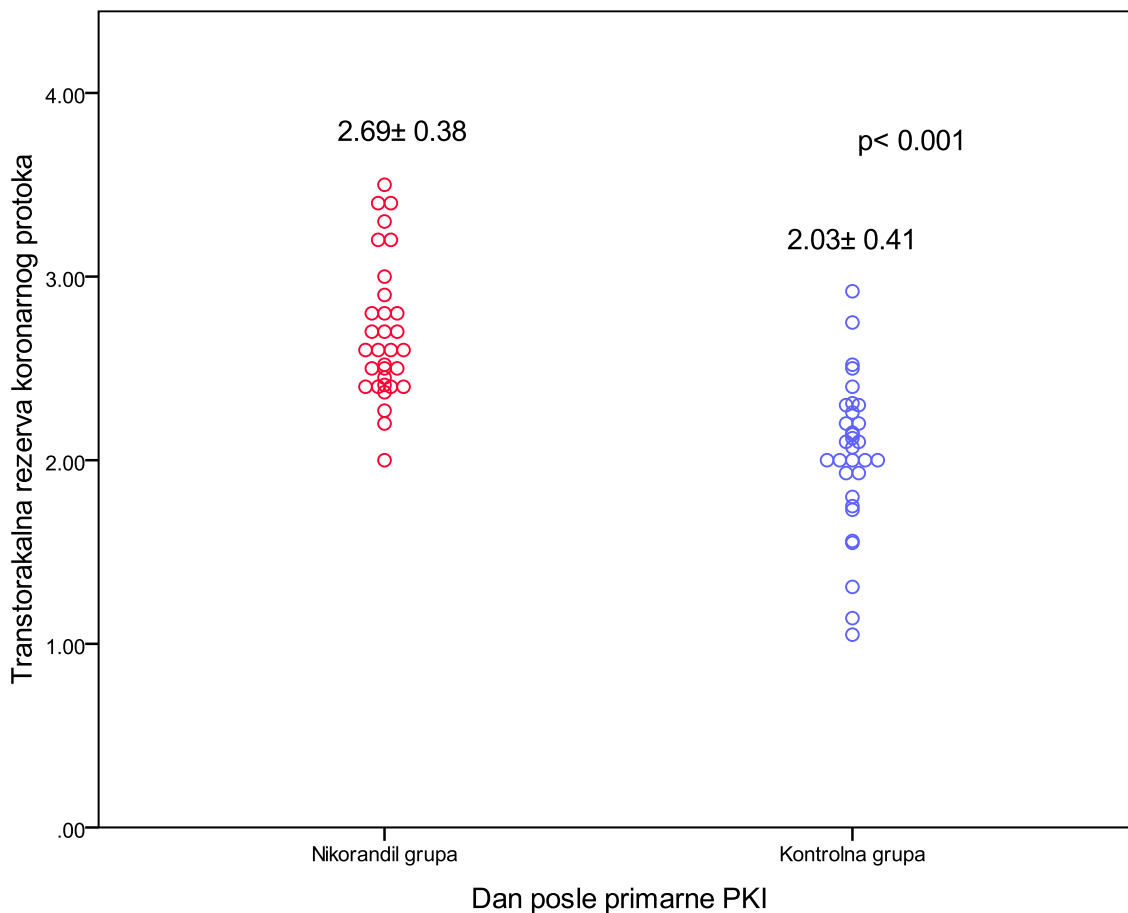
Tabela 4. Univarijantni prediktori transtorakalne koronarne rezerve protoka (n=64bol.) dan posle primarne PKI

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Starost	-0.013 (-0.028 - 0.002)	0.091
Pol	0.011 (-0.287 - 0.309)	0.943
Nikorandil administracija	-0.657 (-0,854 - -0.460)	0.000
Hipertenzija	0.044 (-0.215 - 0. 303)	0.733
Dislipidemija	0.001 (-0.262 - 0.263)	0.996
Diabetes	0.205 (-0.073 - 0.483)	0.145
Pušenje	0.203 (-0.055 - 0.460)	0.121
Nasledje	0.033 (-0.293 - 0.227)	0.799
Pain to door vreme	-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.260
Door to balloon vreme	0.001 (-0.002 - 0.004)	0.522
Ukupno vreme ishemije	0.000 (-0.001 - 0.000)	0.360
Body-mass indeks	0.018 (-0.009 - 0.045)	0.182
Predilatacija	0.032 (-0.226 - 0.290)	0.807
Tromboaspiracija	0.217 (-0.070 - 0.504)	0.136
GP IIb/IIIa administracija	0.294 (-0.143 - 0.730)	0.184
Broj implantiranih stentova	0.047 (-0.167 - 0.261)	0.661
Ukupna dužina stentova	0.003 (-0.022 - 0.029)	0.789
Prosečan dijametar stenta	-0.025 (-0.370 - 0.319)	0.883
Postdilatacija	0.165 (-0.366 - 0.697)	0.536
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.031 (-0.071 - -0.008)	0.120
Maksimalna ST segment elevacija 60 min posle PKI	-0.019 (-0.064 - 0.027)	0.412
Maksimalni CK	-9.931E-5 (0.000 - 0.000)	0.019
Maksimalni T	-0.001 (-0.003 - 0.000)	0.091

Tabela 5. Multivarijantni prediktori transtorakalne koronarne rezerve protoka (n=64bol.) dan posle primarne PKI

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Nikorandil administracija	-0.630 (-0.822 - -0.438)	<0.001
Maksimalni CK	-7.3E-5 (-0.000 - 0)	0.027

Bolesnici u Nikorandil grupi imali su nižu maksimalnu vrednost CK u odnosu na bolesnike u Kontrolnoj grupi, tako da se i maksimalna vrednost (peak) CK pokazao kao još jedan univarijantni prediktor tj. ukazao na manju zonu infarkta, bolju mikrovaskularnu funkciju i samim tim višu vrednost rezerve koronarnog protoka.



Grafikon 9. Transtorakalni CFR medju grupama dan nakon PPKI

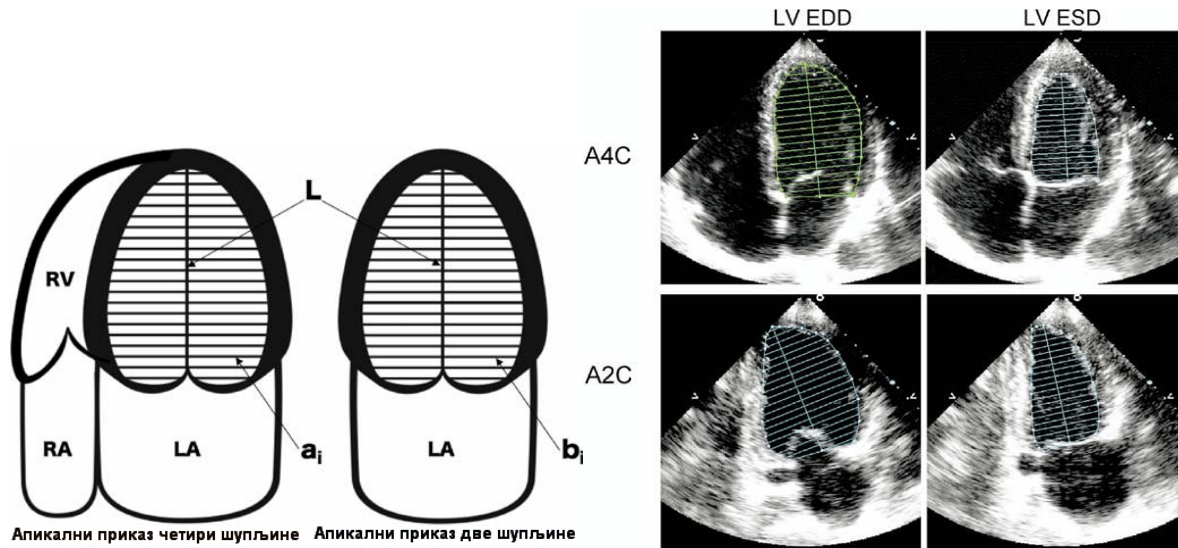
Ehokardiografski pregled srca radjen je korišćenjem modifikovanog Simpson-ovog metoda (metoda diskova) za izračunavanje volumena leve komore (104, 105, 106). Duga osovina (L) iz apikalnog prikaza dve i četiri šupljine je podeljena u 20 jednakih diskova, i unutrašnji dijometri kratke osovine (ai i bi) takodje u 20 diskova u pravcu perpendikularnom na dugu osovину i izmereni, Slika 16. Volumen leve komore (V) se izračunava iz formule sabiranjem svih poprečnih preseka ovih 20 diskova. Površine šupljine leve komore se dobijaju pretpostavkom da je svaki od 20 diskova ovalnog oblika iz sledeće formule:

$$V = \pi/4 \times (a_1b_1 + a_2b_2 + a_3b_3 + \dots + a_ib_i) \times L/20$$

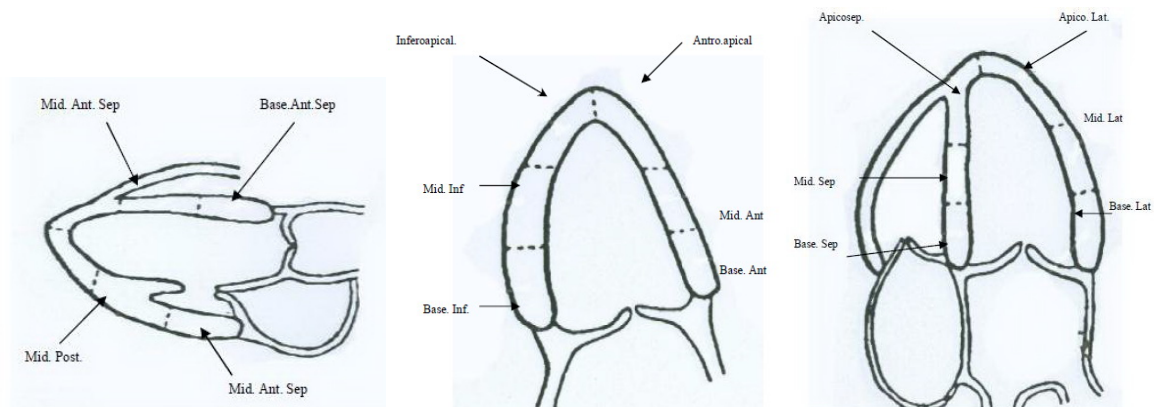
Ehokardiografski je meren indeks pokretljivosti leve komore – WMSI (wall motion score index) (109,110). Izračunavan je na osnovu merenja pokretljivosti 16 segmentnog modela leve komore i sistema ocenjivanja od 1-4 po principu, Slika17:

- 1 – normalna pokretljivost, >5mm
- 2 – smanjena pokretljivost – hipokinezija = 2-5mm
- 3 – nepokretnost – akinezija
- 4 – paradoksalni pokreti – diskinezija

Indeks pokretljivosti zida leve komore izračunat je sabiranjem ocena pokretljivosti svakog segmenta i deljenjem zbira brojem analiziranih segmenata.



Slika 16. Dvodimenzijalno merenje za izračunavanje volumena korišćenjem metoda u dve ravni 20 diskova (modifikovano Simpson-ovo pravilo) u apikalnom prikazu 4 – šušljine (A4C) i apikalnom prikazu 2 – šupljine (A2C) na završetku dijastole (LV EDD) i na završetku sistole (LV ESD).



Slika 17. Šematski prikaz 16 segmenata leve komore kojima se procenjuje pokretljivost.

Rezultati dobijeni ehokardiografskim ispitivanjem očuvanosti globalne kontraktilnosti (ejekcione frakcije) leve komore kao i indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore ukazuju da je kod bolesnika u Nikorandil grupi očuvanost veća. Univarijantni prediktori ovakvog ishoda kao što se vidi iz tabela 6 i 7 za ejekcionu frakciju bili su nikorandil, manja maksimalna vrednost CK i maksimalna elevacija ST segmenta i starost pre primarne PKI. Dobijene vrednosti ejekcione frakcije u Nikorandil grupi su 56.6 ± 6.6 (raspon 40-68) u Kontrolnoj grupi 47.4 ± 8.0 (raspon 29-

60), $p < 0.001$ (Grafikon 10). Indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore kod bolesnika u Nikorandil grupi dobijena je vrednost 1.138 ± 0.175 (raspon 1.000-1.875) a kod bolesnika u Kontrolnoj grupi 1.495 ± 0.265 (raspon 1.063-1.875), (Grafikon 11). Prediktor očuvanosti segmentne pokretljivosti zida leve komore bio je nikorandil što se vidi iz tabele 8.

Tabela 6. Univarijantni prediktori ejeckione frakcije leve komore dan nakon primarne PKI (n=64bol.)

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Starost	-0.311 (-0.556 - -0.066)	0.014
Pol	-0.750 (-5,765 - 4,265)	0.766
Nikorandil administracija	-9.250 (-12.908 - -5.592)	<0.001
Hipertenzija	1.387 (-2.964 - 5.739)	0.526
Dislipidemija	-1.619 (-6.025 - 2.786)	0.465
Diabetes	2.096 (-2.631 - 6.823)	0.379
Pušenje	3.109 (-1.245 - 7.463)	0.158
Nasledje	-0.127 (-4.508 - 4.254)	0.954
Pain to door vreme	-0.005 (-0.020 - 0,010)	0.490
Door to balloon vreme	0.010 (-0.044 - 0.064)	0.717
Ukupno vreme ishemoje	-0.004 (-0.019 - 0.010)	0.569
Body-mass indeks	0.362 (-0.088 -0.812)	0.113
Predilatacija	1.064 (-3.277 - 5.404)	0.626
Tromboaspiracija	3.044 (-1.816 -7.903)	0.215
GP IIb/IIIa administracija	2.759 (-4.664 - 10.182)	0.460
Broj implantiranih stentova	0.818 (-2.783 - 4.419)	0.651
Dužina stentova	-0.134 (-0.563 - 0.296)	0.563
Prosečan dijametar stentova	0.750 (-5.067 - 6.567)	0.797
postdilatacija	-1.600 (-10.569 - 7.369)	0.723
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.708(-1.370 - -0.046)	0.036

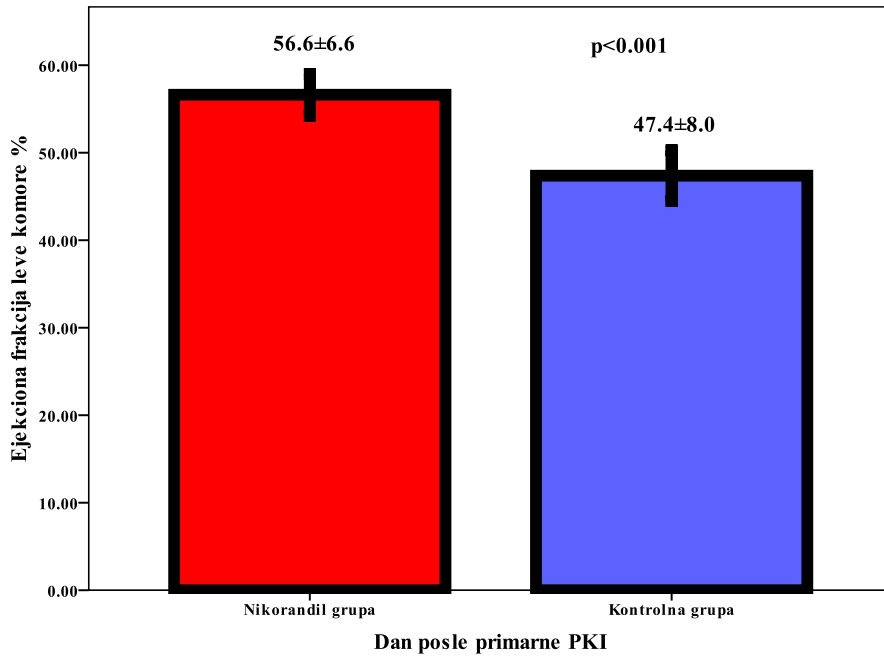
Maksimalna ST segment elevacija 60 min posle PKI	-0.300 (-1.066 – 0.466)	0.437
Maksimalni CK	-0.002 (-0.004 - -0.001)	0.001
Maksimalni T	-0.025 (-0.050 - -0.001)	0.045

Tabela 7. Multivarijantni prediktori ejeckione frakcije leve komore dan nakon primarne PKI (n=64bol.)

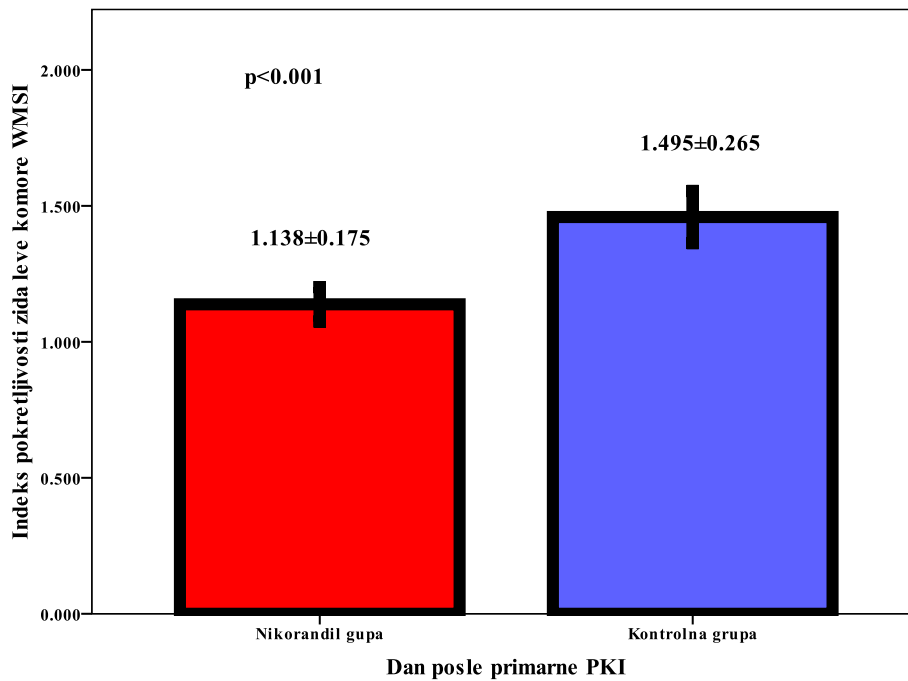
Variable	B (95% CI for B)	p-value
Nikorandil administracija	-7.457 (-10.612 - -4.303)	<0.001
Maksimalni CK	-0.002 (-0.003 - -0.001)	<0.001
Starost	-0.318 (-0.509 - -0.127)	0.001
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.580 (-1.066 - -0.094)	0.020

Tabela 8. Univarijantni prediktori indeksa pokretljivosti leve komore (WMSI) dan posle pPKI (n=64bol.)

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Starost	0.005 (-0.004 - -0.013)	0.261
Pol	-1.029 (-0.131 - 0.189)	0.718
Nikorandil administracija	0.321 (0,209 - 0.433)	0.000
Hiprtenzija	-0.013 (-0.152 - 0.127)	0.856
dislipidemija	0.044 (-0.098 - 0.185)	0.534
Diabetes	0.000 (-0.152 - 0.152)	0.998
Pušenje	-0.058 (-0.198 - 0.083)	0.416
Nasledje	0.178 (0.046 - 0.311)	0.009
Pain to door vreme	7.019E-5 (0.000 - 0.001)	0.772
Door to balloon vreme	-0.001 (-0.003 - 0.000)	0.169
Ukupno vreme ishemije	-2.034 (0.000 - 0.000)	0.931
Body-mass indeks	0.009 (-0.023 - 0.006)	0.237
Predilatacija	-0.060 (-0.198 - 0.078)	0.387
Tromboaspiracija	-0.039 (-0.196 - 0.118)	0.621
GP IIb/IIIa administracija	0.111 (-0.125 - 0.348)	0.351
Broj implantiranih stentova	-0.016 (-0.131 - 0.100)	0.787
Dužina stentova	-0.008 (-0.022 - 0.006)	0.251
Prosečan dijаметar stentova	0.010 (-0.169 - 0.189)	0.910
Postdilatacija	0.135 (-0.150 - 0.420)	0.347
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	0.009 (-0.013 - -0.031)	0.404
Maksimalna ST segment elevacija 60 min posle PKI	0.006 (-0.018 - 0.031)	0.623
Maksimalni CK	2.450E-5 (0.000 - 0.000)	0.291
Maksimalni T	0.000 (0.000 - 0.001)	0.285



Grafikon 10. Uporedni prikaz vrednosti EF medju grupama dan nakon PPKI



Grafikon 11. Uporedni prikaz vrednosti WMSI medju grupama dan nakon PPKI

4.9. Promene koronarne rezerve protoka, indeksa pokretljivosti zida leve komore i ejekcione frakcije u periodu praćenja

Merenje koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem, ehokardiografska analiza globalne funkcije leve komore kao i procena segmentne pokretljivosti njenog zida je vršena 3 meseca nakon primarne PKI. Sva merenja su kao i ranije uradjena su u Kabinetu za ehokardiografiju, Klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Uspešnost merenja u obe grupe je bila 100% , 64/64 . Dobijen je protok u bazalnim uslovima i pod uslovima vazodilatacije kao prosečna vrednost 3 uzastopna srčana ciklusa. Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno u uslovima vazodilatacije primenom adenzina intravenski u dozi od 140 μ g/kg telesne težine tokom 2 minuta. Koronarna rezerva protoka je dobijena kao količnik dijastolne brzine protoka u uslovima vazodilatacije i dijastolne brzine protoka i miru. Ni kod jednog bolesnika nije bilo komplikacija tokom IV primene adenzina. Srednje vrednosti koronarne rezerve protoka 3 meseca posle primarne PKI kod bolesnika u Nikorandil grupi bili su 2.92 \pm 0.54 (raspon 2.4-4.6), u Kontrolnoj grupi srednja vrednost je bila 2.46 \pm 0.36 (raspon 2.0-3.0), (Grafikon 12). Razlika u vrednostima izmedju grupa bila je statistički značajna p<0.001. Kao jedan od univarijantnih prediktora transtorakalne koronarne rezerve protoka bio je kao i kod indeksa mikrovaskularne rezistencije *nikorandil* , što se vidi iz tabele 9 i 10.

Tabela 9. Univarijantni prediktori transtorakalne rezerve koronarnog protoka f-up (n=64bol.)

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Starost	-0.010 (-0.024 - 0.004)	0.171
Pol	-0.114 (-0.398 – 0.170)	0.425
Nikorandil administracija	-0.453 (-0,672 - -0.234)	0.000
Hiprtenzija	0.078 (-0.170 – 0. 325)	0.533
dislipidemija	-0.011 (-0.262 – 0.241)	0.932
Diabetes	0.210 (-0.055 – 0.475)	0.118
Pušenje	0.184 (-0.063 – 0.431)	0.141
Nasledje	-0.058 (-0.306 – 0.191)	0.644
Pain to door vreme	-0.001 (-0.001 – 0.000)	0.219

Door to balloon vreme	0.000 (-0.003 – 0.003)	0.886
Ukupno vreme ishemije	0.000 (-0.001 – 0.000)	0.250
Body-mass indeks	0.021 (-0.004 – 0.047)	0.103
Predilatacija	0.023 (-0.224 – 0.270)	0.855
Tromboaspiracija	0.243 (-0.030 – 0.516)	0.080
GP IIb/IIIa administracija	0.412 (0.001 – 0.823)	0.049
Broj implantiranih stentova	0.008 (-0.198 – 0.213)	0.942
Dužina stentova	-0.010 (-0.034 – 0.014)	0.414
Prosečan dijаметar stentova	0.064 (-0.266 – 0.393)	0.701
Postdilatacija	0.313 (-0.191 – 0.817)	0.219
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.013 (-0.052 - 0.026)	0.498
Maksimalna ST segment elevacija 60 min posle PKI	0.005 (-0.038 – 0.049)	0.806
Maksimalni CK	-3.261E-5 (0.000 - 0.000)	0.431
Maksimalni T	-0.001 (-0.003 - 0.000)	0.125

Tabela 10. Multivarijantni prediktori transtorakalne rezerve koronarnog protoka f-up (n=64bol.)

Variable	B (95% CI for B)	p-value
Nikorandil administracija	-0.453 (-0.665 - -0.241)	<0.001
GP IIb/IIIa administracija	0.412 (0.049 – 0.776)	0.027

Rezultati dobijeni ehokardiografskim ispitivanjem 3 meseca nakon primarne PKI govore u prilog daljeg oporavka globalne kontraktilnosti (ejekcione frakcije) leve komore kao i indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore ukazuju da je kod bolesnika u Nikorandil grupi očuvanost veća. Univarijantni prediktori ovakvog ishoda kao što se vidi iz tabela 11 i 12 za ejekcionu frakciju bili su nikorandil, manja maksimalna vrednost CK, maksimalna ST elevacija i starost pre primarne PKI. Dobijene vrednosti ejekcione frakcije u Nikorandil grupi su 57.5 ± 6.2 (raspon 43-68) u Kontrolnoj grupi 50.7 ± 7.0 (raspon 35-62), $p < 0.001$, (Grafikon 13). Indeks

segmentne pokretljivosti zida leve komore kod bolesnika u Nikorandil grupi dobijena je vrednost 1.138 ± 0.175 (raspon 1.000-1.312) a kod bolesnika u Kontrolnoj grupi 1.495 ± 0.265 (raspon 1.063-1.750), (Grafikon 14). Prediktor očuvanosti segmentne pokretljivosti zida leve komore bio je nikorandil što se vidi iz tabele 13.

Tabela 11. Univarijantni prediktori prediktori eejkcione frakcije leve komore f-up (n=64bol.)

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Starost	-0.286 (-0.495 - -0.077)	0.008
Pol	-1.625 (-5.912 - 2.662)	0.451
Nikorandil administracija	-6.750 (-10,063 - -3.437)	0.000
Hiprtenzija	0.900 (-2.839 - 4. 640)	0.632
dislipidemija	-1.656 (-5.430 - 2.118)	0.384
Diabetes	1.888 (-2.166 - 5.941)	0.356
Pušenje	2.036 (-1.725 - 5.798)	0.283
Nasledje	0.341 (-3.417 - 4.099)	0.857
Pain to door vreme	-0.008 (-0.020 - 0.005)	0.242
Door to balloon vreme	0.000 (-0.047 - 0.046)	0.985
Ukupno vreme ishemije	-0.007 (-0.019 - 0.005)	0.256
Body-mass indeks	0.322 (-0.063 - 0.707)	0.100
Predilatacija	0.694 (-3.033 - 4.421)	0.711
Tromboaspiracija	1.970 (-2.223 - 6.163)	0.351
GP IIb/IIIa administracija	0.103 (-6.294 - 6.501)	0.974
Broj implantiranih stentova	0.588 (-2.504 - 3.679)	0.705
Dužina stentova	-0.161 (-0.528 - 0.206)	0.384
Prosečan dijametar stentova	0.767 (-4.220 - 5.753)	0.760
Postdilatacija	-2.300 (-9.982 - 5.382)	0.552
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.609 (-1.177 - -0.041)	0.036
Maksimalna ST segment	-0.299 (-0.955 - 0.358)	0.367

elevacija 60 min posle PKI		
Maksimalni CK	-0.002 (-0.003 - -0.001)	0.001
Maksimalni T	-0.022 (-0.043 - -0.001)	0.038

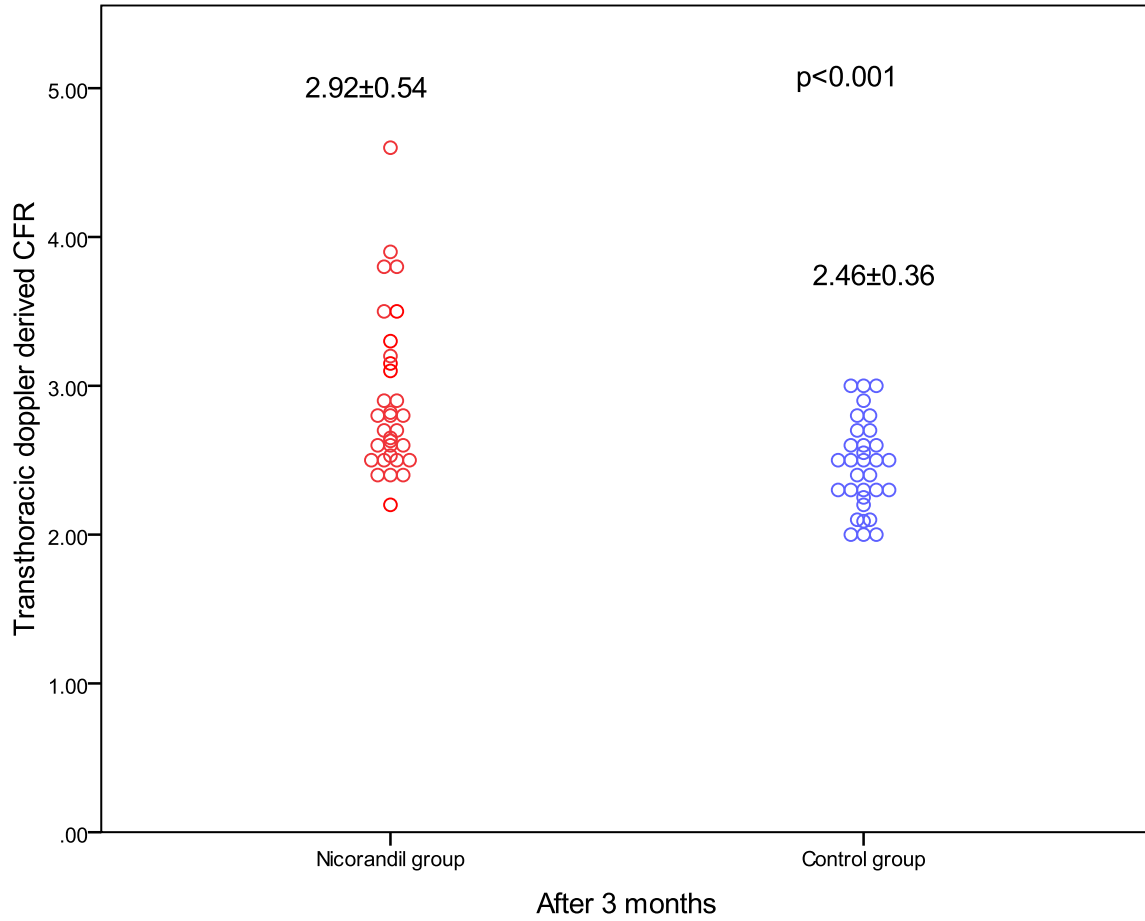
Tabela 12. Multivarijantni prediktori ejeckione frakcije leve komore f-up (n=64bol.)

Variable	B (95% CI for B)	p-value
Nikorandil administracija	-5.015 (-7.843 - -2.187)	0.001
Maksimalni CK	-0.002 (-0.003 - -0.001)	<0.001
Starost	-0.315 (-0.486 - -0.143)	0.001
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	-0.484 (-0.919 - -0.048)	0.030

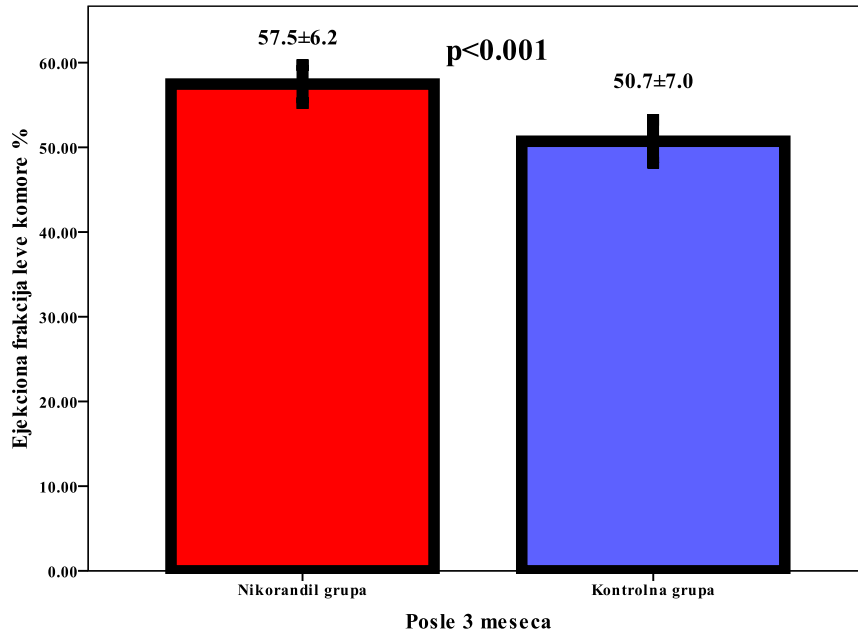
Tabela 13. Univarijantni prediktori indeksa pokretljivosti leve komore (WMSI) f-up (n=64bol.)

Varijable	B (95% CI for B)	p-value
Starost	0.003 (-0.004 - -0.010)	0.369
Pol	0.032 (-0.102 - 0.165)	0.638
Nikorandil administracija	0.274 (0.181 - 0.366)	0.000
Hiprtenzija	-0.001 (-0.117 - 0.116)	0.992
dislipidemija	0.057 (-0.060 - 0.174)	0.336
Diabetes	-0.053 (-0.179 - 0.073)	0.405
Pušenje	-0.018 (-0.135 - 0.100)	0.764
Nasledje	0.115 (0.003 - 0.228)	0.045
Pain to door vreme	7.334E-5 (0.000 - 0.001)	0.716
Door to balloon vreme	-0.001 (-0.002 - 0.001)	0.297
Ukupno vreme ishemije	-1.406 (0.000 - 0.000)	0.943
Body-mass indeks	-0.007 (-0.019 - 0.005)	0.267

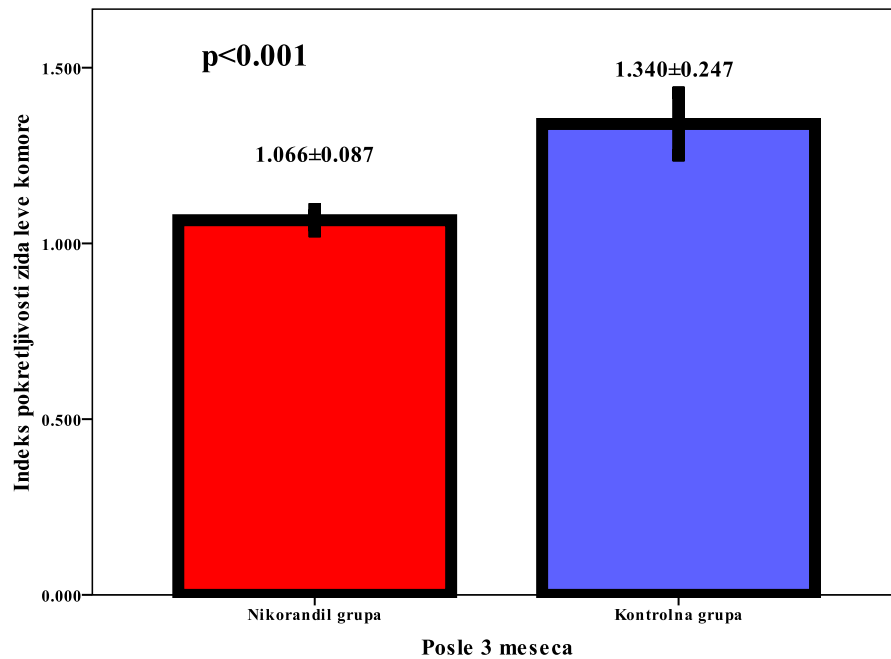
Predilatacija	-0.023 (-0.139 – 0.093)	0.694
Tromboaspiracija	-0.036 (-0.167 – 0.095)	0.584
GP IIb/IIIa administracija	0.081 (-0.116 – 0.279)	0.413
Broj implantiranih stentova	-0.007 (-0.103 – 0.089)	0.877
Dužina stentova	-0.008 (-0.020 – 0.003)	0.138
Prosečan dijametar stentova	0.029 (-0.169 – 0.189)	0.910
Postdilatacija	0.135 (-0.176 – 0.119)	0.698
Maksimalna ST segment elevacija pre PKI	0.001 (-0.019 - -0.017)	0.933
Maksimalna ST segment elevacija 60 min posle PKI	0.001 (-0.021 – 0.020)	0.960
Maksimalni CK	1.707E-5 (0.000 - 0.000)	0.378
Maksimalni T	0.000 (0.000 - 0.001)	0.302



Grafikon 12. Uporedni prikaz vrednosti CFR-a tokom follow-up perioda

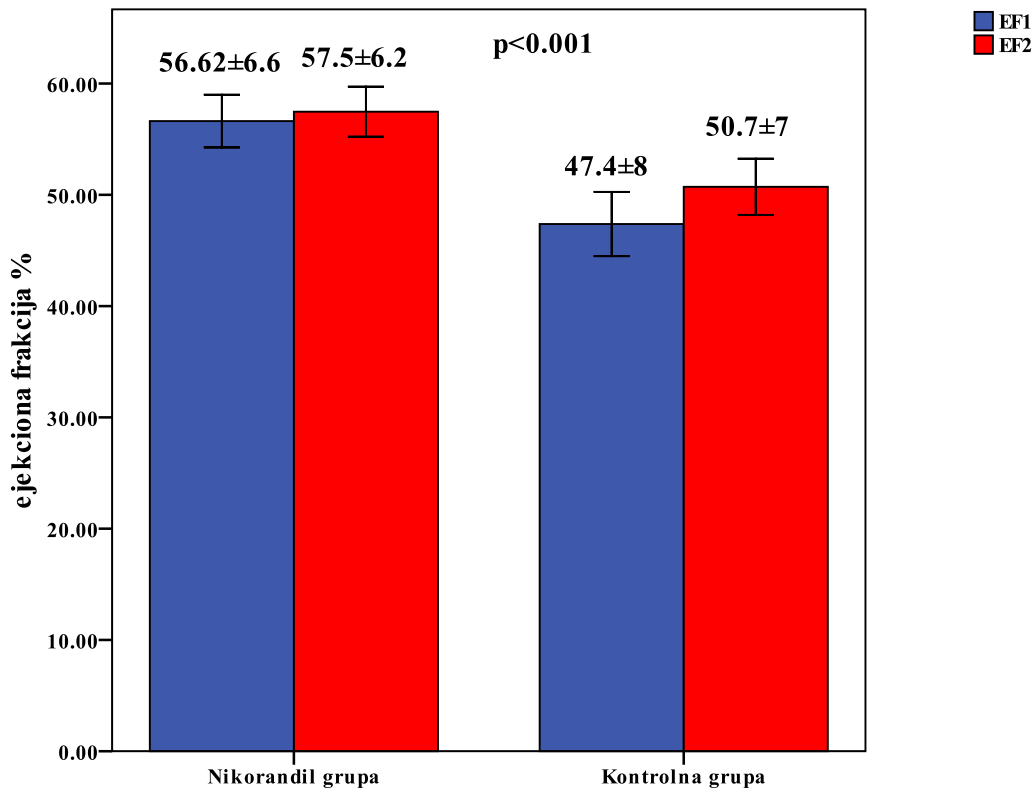


Grafikon 13. Uporedni prikaz vrednosti EF medju grupama tokom follow-up perioda

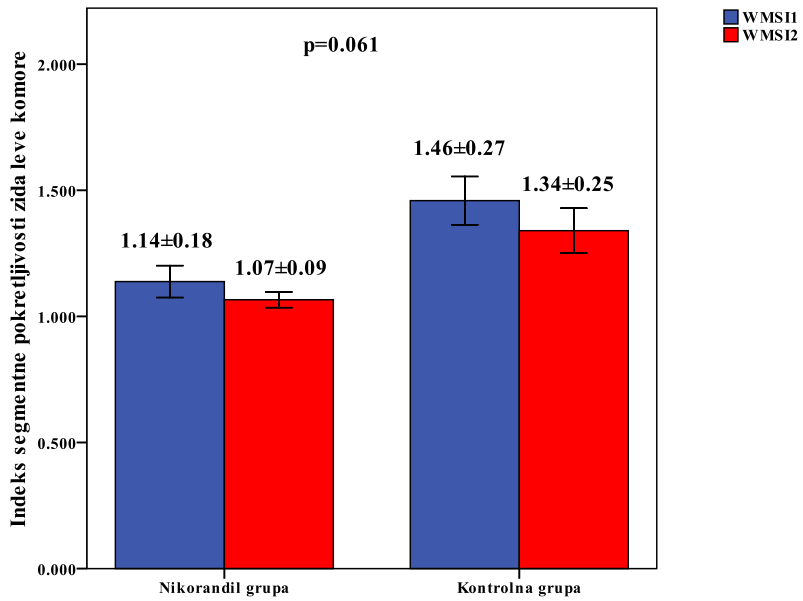


Grafikon 14. Uporedni prikaz vrednosti WMSI medju grupama u periodu follow-up-a

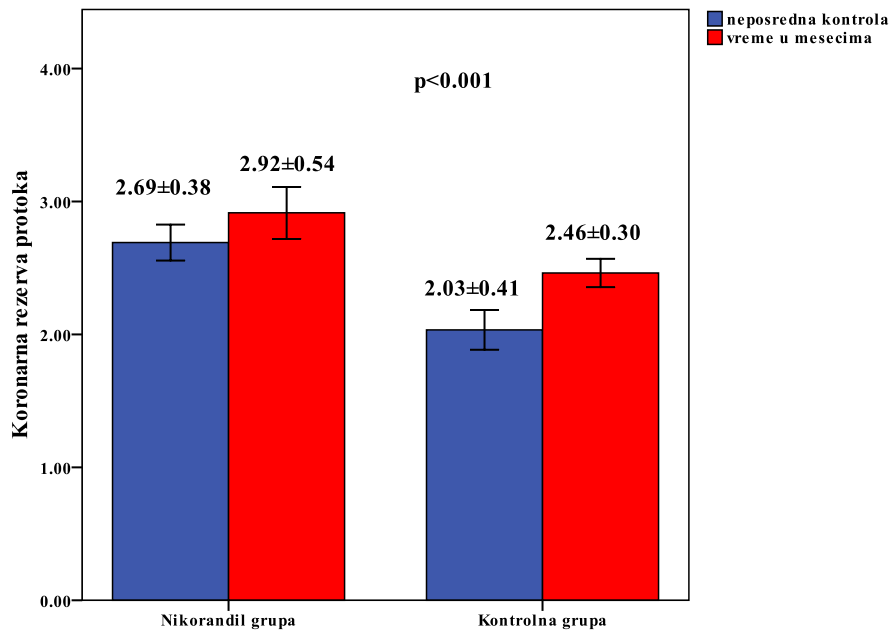
Na Grafikonima 15,16 i 17 statistički je poredjen uticaj nikorandila i vremena oporavka na na ejectionu frakciju, indeks pokretljivosti zida leve komore i transtorakalnu rezervu koronarnog protoka koji govore u prilog globalnog oporavka funkcije leve komore Anova metodom za ponavljana merenja. Ejekciona frakcija se povećala i u Nikorandil i u Kontrolnoj grupi. Davanje nikorandila značajno je uticalo na njeno povećanje $p < 0.001$, ali je povećanje ejekcione frakcije tokom vremena praćenja bilo veće u Kontrolnoj grupi. Postoji značajna interakcija za vreme oporavka izmedju grupa, $p < 0.001$. Na indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore (WMSI) tokom vremena praćenja vidi se da je nikorandil značajno uticao na njegovo smanjenje, $p < 0.001$. Nije bilo značajne vremenske interakcije. Koronarna rezerve protoka merena transtorakalnim putem tokom vremena praćenja pokazuje da je nikorandil statistički značajno uticao na njeno povećanje, $p < 0.001$, dok je vremenska interakcija bila ne značajna $p = 0.057$.



Grafikon 15. Uporedni prikaz ejekcione frakcije medju grupama neposredno nakon PPKI i u periodu praćenja

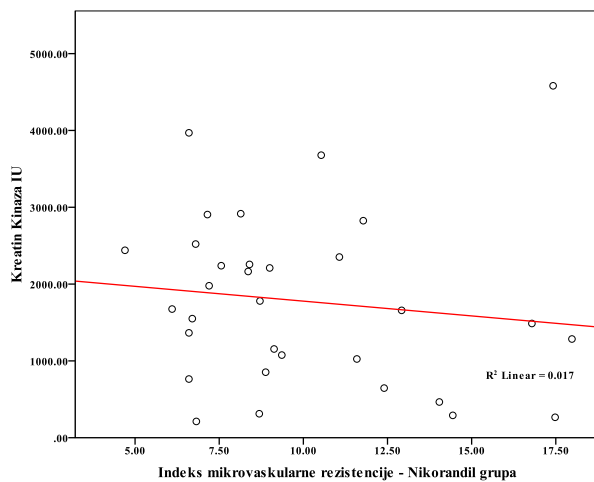


Grafikon 16. Uporedni prikaz WMSI medju grupama neposredno nakon pPKI i u periodu praćenja

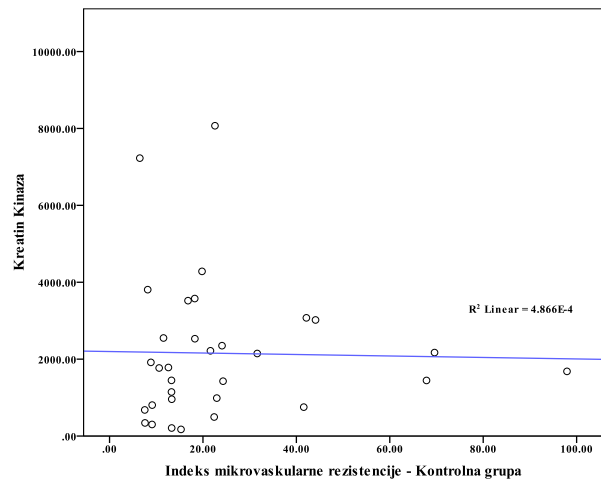


Grafikon 17. Uporedni prikaz CFR-a medju grupama neposredno nakon pPKI i u periodu praćenja

Radjena je linearna regresivna analiza izmedju indeksa mikrovaskularne rezistencije i Kreatin kinaze kao i funkcionalnih parametara koji se odnose na globalno stanje funkcije leve komore neposredno i tokom vremena praćenja od 3 meseca.

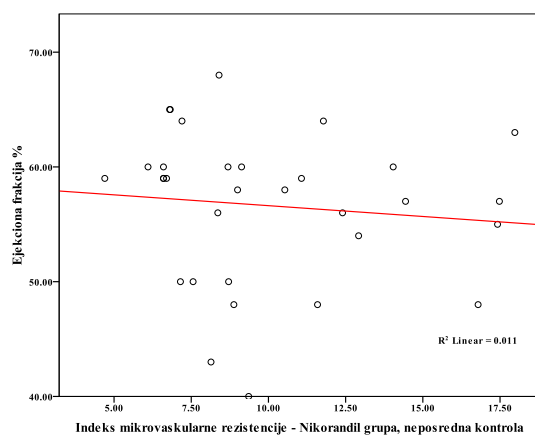


Dijagram 1. Korelacija IMR i maksimalnog CK u Nikorandil grupi

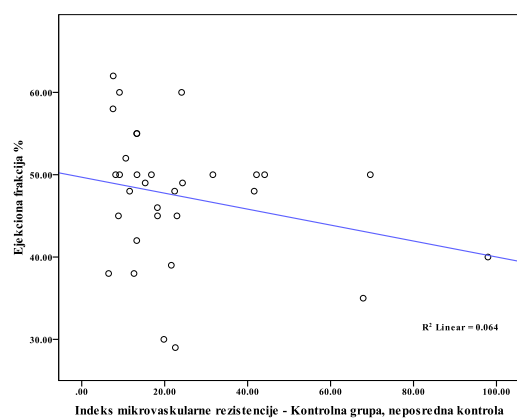


Dijagram 2. Korelacija IMR i maksimalnog CK u Kontrolnoj grupi

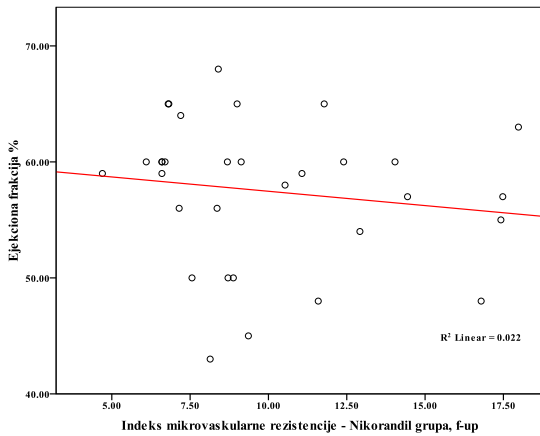
Iz dijagramima 1 i 2 vidi se da nije postojala značajna linearna povezanost izmedju indeksa mikrovaskularne rezistencije i Kreatin Kinaze. U Nikorandil grupi $B = -38.495$ dok je $p = 0.48$, u Kontrolnoj grupi $B = -1.927$ a $p = 0.905$.



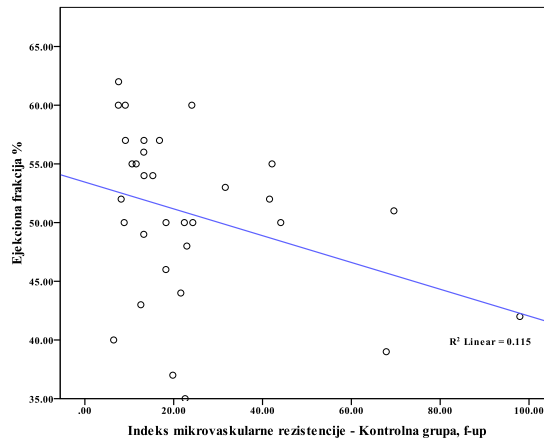
Dijagram 3. Korelacija IMR-a i EF dan nakon PPKI Nikorandil grupi



Dijagram 4. Korelacija IMR-a i EF dan nakon PPKI u Kontrolnoj grupi

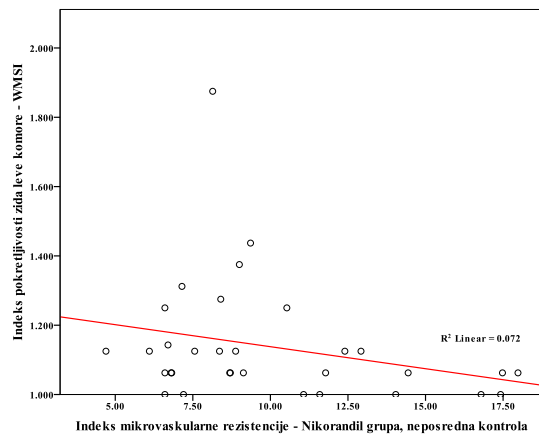


Dijagram 5. Korelacija IMR-a i EF 3 meseca nakon PPKI u Nikorandil grupi

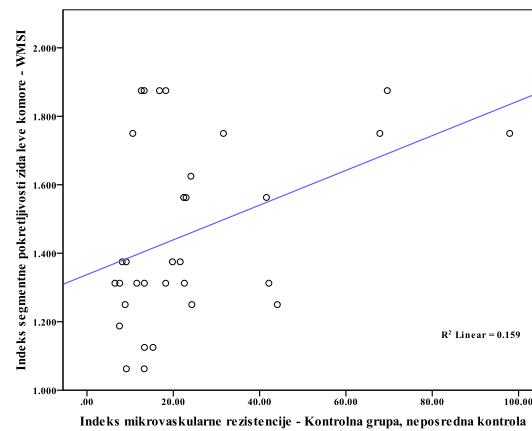


Dijagram 6. Korelacija IMR-a i EF 3 meseca nakon PPKI u Kontrolnoj grupi

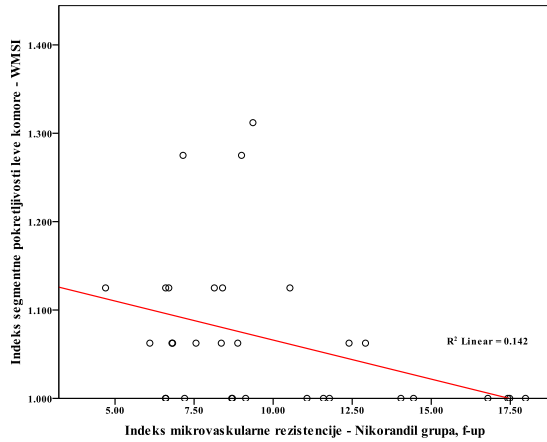
Iz dijagrama 3,4,5,6 vidi se da nije postojala značajna linearna povezanost između indeksa mikrovaskularne rezistencije i ejeckione frakcije dan nakon primarne PKI, kao ni nakon perioda praćenja od 3 meseca. U Nikorandil grupi neposredno nakon primarne PKI $B = -0.189$ dok je $p = 0.562$, nakon 3 meseca $B = -0.247$, $p = 0.423$. U Kontrolnoj grupi neposredno nakon primarna PKI $B = -0.097$ a $p = 0.163$, nakon 3 meseca $B = -0.114$, $p = 0.057$.



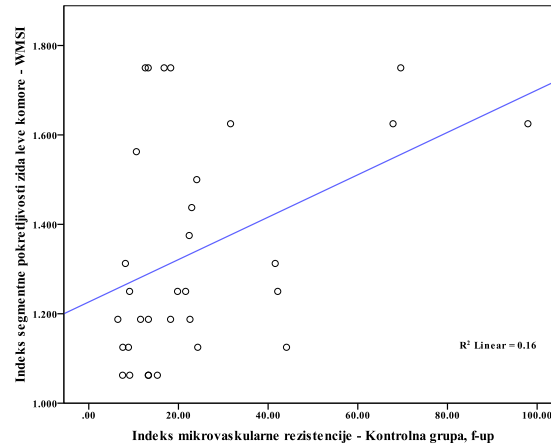
Dijagram 7. Korelacija IMR i WMSI u Nikorandil grupi, dan posle PPKI



Dijagram 8. Korelacija IMR i WMSI u Kontrolnoj grupi, dan posle PPKI

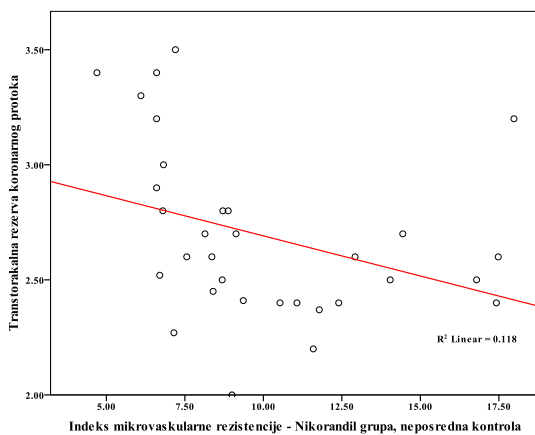


Dijagram 9. Korelacija IMR i WMSI tri meseca nakon PPKI, Nikorandil grupa

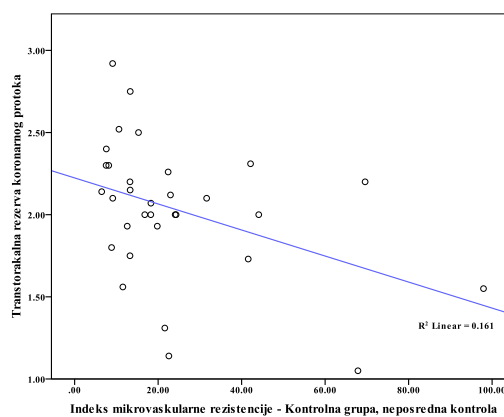


Dijagram 10. Korelacija IMR i WMSI tri meseca nakon PPKI, Kontrolna grupa

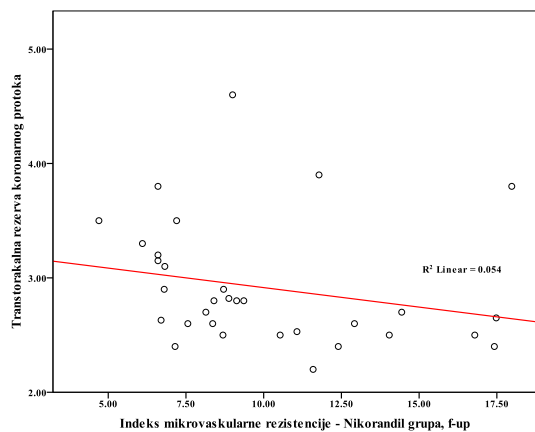
Iz dijagrama 7,8,9,10 vidi se da nije postojala značajna linearna povezanost između indeksa mikrovaskularne rezistencije i segmentne pokretljivosti zida leve komore dan nakon primarne PKI u Nikorandil grupi, $B = -0.013$ a $p = 0.138$, dok u periodu praćenja od 3 meseca postoji negativna linearna povezanost, $B = -0.009$ a $p = 0.034$. U Kontrolnoj grupi neposredno nakon primarne PKI postoji značajna pozitivna linearna povezanost $B = 0.005$ dok je $p = 0.024$, kao i nakon perioda praćenja od 3 meseca kada je $B = 0.005$ a $p = 0.023$, isto postoji značajna pozitivna linearna povezanost.



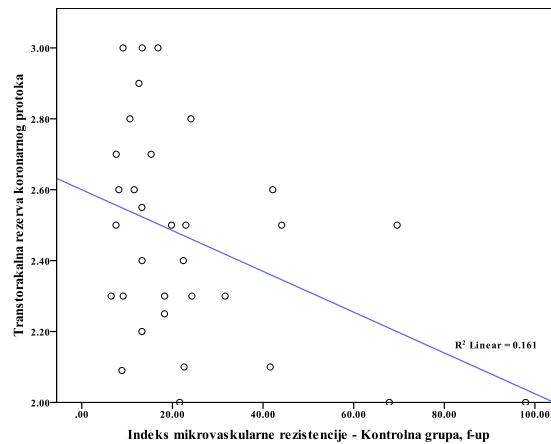
Dijagram 11. Korelacija IMR i CFR dan nakon PPKI, Nikorandil grupa



Dijagram 12. Korelacija IMR i CFR dan nakon, PPKI Kontrolna grupa



Dijagram 13. Korelacija IMR-a i CFR-a 3 meseca nakon PPKI, Nikorandil grupa



Dijagram 14. Korelacija IMR-a i CFR-a 3 meseca nakon PPKI, Kontrolna grupa

Iz dijagrama 11,12,13,14 vidi se da nije postojala značajna linearna povezanost između indeksa mikrovaskularne rezistencije i koronarne rezerve protoka radjene transtorakalnim putem dan nakon primarne PKI u Nikorandil grupi, $B = -0.035$ a $p = 0.054$, kao ni u periodu praćenja od 3 meseca $B = -0.034$ a $p = 0.200$. U Kontrolnoj grupi neposredno nakon primarne PKI postoji značajna negativna linearna povezanost $B = -0.008$ dok je $p = 0.023$, kao i nakon perioda praćenja od 3 meseca kada je $B = -0.006$ a $p = 0.023$, isto postoji značajna negativna linearna povezanost.

4.9. Uticaj Nikorandila na vrednost Indeksa mikrovaskularne rezistencije i globalnu očuvanost funkcije leve komore kod bolesnika koji su dobili nikorandil u odnosu na bolesnike koji nisu dobili nikorandil kao i moguć prognostički značaj IMR-a

Statističkom obradom podataka dobili da ne postoji statistički značajna razlika između bazalno merenih vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije među grupama – Nikorandil i Kontrolna grupa.

Kod bolesnika u Nikorandil grupi administracija Nikorandila je pokazala da dovodi do smanjenja vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije što se vidi iz Grafikona 6. Svi bolesnici kojima je administriran nikorandil imali su indeks mikrovaskularne rezistencije $< 20 \text{ mmHg}$, dok su ostali

imali i do 30mmHg, nekoliko bolesnika i vrednost indeksa mikrovaskularne rezistencije od preko 30mmHg.

Vrednosti IMR	Nikorandil grupa	Kontrolna grupa
< 20	32	19
20-30	0	6
>30	0	7

Maksimalne vrednosti Kreatin Kinaze u grupi bolesnika koji su dobili nikorandil iako nije bila statistički značajna pokazala se tendencija manje maksimalne vrednosti u odnosu na bolesnike u Kontrolnoj grupi koji nisu dobili nikorandil. Vrednosti Kreatin Kinaze u Nikorandil grupi kretale su se kod 19 bolesnika do 2000IU, 11 bolesnika između 2000-3000IU, 2 bolesnika do 4000IU i samo kod 1 između 4000-5000IU. U Kontrolnoj grupi kod 19 bolesnika vrednosti Kreatin Kinaze išle su do 2000IU, 10 do 4000IU, 1 do 5000IU i kod 2 između 7000-8000IU. Shodno tome vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije u Nikorandil grupi nisu premašile vrednost od 17.98mmHg, a u Kontrolnoj grupi kretale su se i do 69.58mmHg. Niže vrednosti Kreatin Kinaze govore u prilog manje nekroze miokarda, indirektno i manje zone zahvaćene infarktom. Niže vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije govore u prilog znatno manjem stepenu mikrovaskularne disfunkcije.

Ehokardiografskim merenjem dan nakon PPKI u Nikorandil grupi samo je 5 bolesnika imalo ejectionu frakciju nižu od 50%, a u Kontrolnoj grupi čak 17 bolesnika. Ovo nam govori o znatno očuvanijoj globalnoj funkciji miokarda kod bolesnika u Nikorandil grupi. Tokom perioda praćenja, nakon 3 meseca dolazi do poboljšanja ejectione frakcije u obe grupe bolesnika, samim tim i oporavka funkcije miokarda ali je stepen poboljšanje veći kod bolesnika u Nikorandil grupi. Ehokardiografskom analizom segmentne pokretljivosti leve komore kod bolesnika obe grupe dan nakon pPKI u Nikorandil grupi više od 50% bolesnika imalo je indeks segmentne pokretljivosti leve komore 1.200, dok je u Kontrolnoj grupi samo 5 bolesnika imalo indeks segmentne pokretljivosti leve komore 1.200. Tri meseca nakon uradjene primarne PKI, istovremeno kada i merenje ejectione frakcije ponovo je računat indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore kod bolesnika obe grupe. Kod obe bolesnika u obe grupe dolazi do poboljšanja indeksa segmentne pokretljivosti leve komore s tim što je ona značajnija kod bolesnika u Nikorandil

grupi. U Nikorandil grupi 23 bolesnika ima indeks 1.100, 6 bolesnika između 1.100-1.200 a samo 3 bolesnika oko 1.300, dok kod bolesnika u Kontrolnoj grupi samo 5 bolesnika imaju indeks <1.100, 10 bolesnika ima vrednost indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore u rasponu 1.100-1.200, 9 ima vrednost 1.200-1.500, dok 8 bolesnika ima vrednost indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore >1.500. Kao što je gore navedeno transtorakalna rezerva koronarnog protoka radjena je dan posle i 3 meseca nakon primarne PKI bolesnicima obe grupe. Vrednosti transtorakalne rezerve koronarnog protoka kod 26 bolesnika u Nikorandil grupi kretali su se od 2.0-3.0, a kod 6 bolesnika vrednosti su se kretale od 3.0-3.5. U kontrolnoj grupi 15 bolesnika imalo je vrednost transtorakalne rezerve koronarnog protoka 1.0-2.0, 17 bolesnika 2.0-3.0. Tri meseca nakon primarne PKI obe grupe pokazuju tendenciju porasta kontrolnih vrednosti transtorakalne rezerve koronarnog protoka. Tako da u Nikorandil grupi imamo 22 bolesnika sa vrednostima 2.0-3.25, a 10 bolesnika 3.25-4.75. Bolesnici u kontrolnoj grupi, njih 24 imaju vrednosti 2.0-2.7, a 8 2.7-3.0.

5. Diskusija

Administracija nikorandila i merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda u cilju poboljšanja mikrovaskularne funkcije kao i potencijalnog značaja vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije u predikciji oporavka funkcije srčanog mišića u Sali za kateterizaciju, klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije predstavlja originalan metod ne samo u našoj instituciji nego u celoj zemlji. Ovo merenje je pokazalo terapijski značaj, zahvaljujući nikorandilu i prognostičkom značaju merenja vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije kod pacijenata sa akutnim infarktomiokarda. Ova metoda mogla bi imati svoje prednosti u koje spadaju: Nikorandil može poboljšati mikrovaskularnu funkciju koja je u infarktu uvek manje ili više oštećena, drugo odmah, na licu mesta nakon završene primarne perkutane intervencije vrši se procena fiziološkog stanja koronarne mikrocirkulacije sa čime je moguće na osnovu njenog stanja, tj vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije predvideti mogućnost oporavka funkcije srčanog mišića i preduzeti dalju adekvatnu terapiju. Ovim radom se opravdava invazivno fiziološko ispitivanje neposredno nakon akutnog infarkta miokarda, zbog primene ove metode u prognostičke svrhe, u smislu predikcije oporavka

miokarda. Što se tiče neposrednog naučnog doprinosa obrađene teme, izabran je problem koji je najmanje, ili nedovoljno, obrađen u dosadašnjoj literaturi, a to je merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije nakon administracije nikorandila kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda.

5.1. Mikrovaskularna disfunkcija

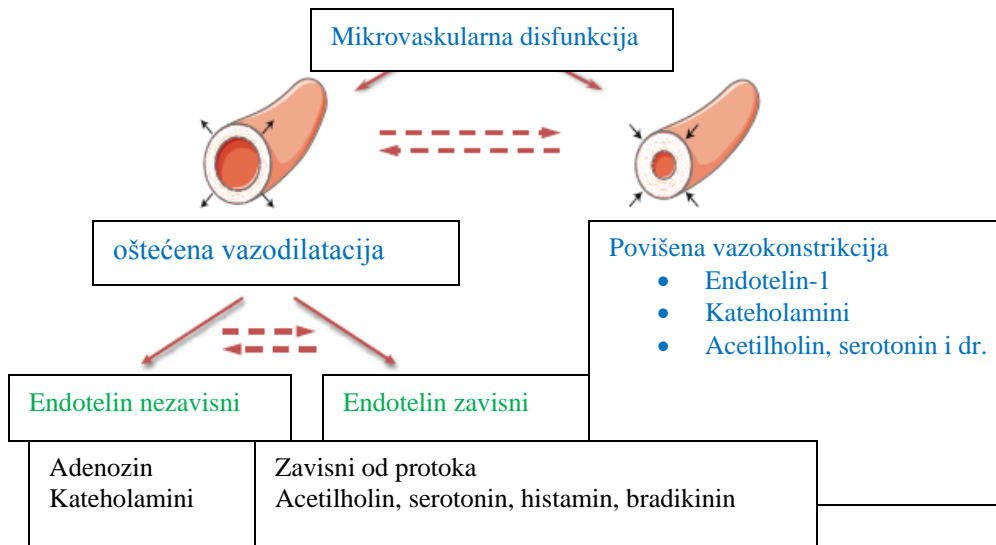
Nastanak mikrovaskularne disfunkcije javlja se kao odgovor na nekoliko patogenetskih mehanizama, koji mogu biti vezani za određeno kliničko stanje ili se javiti u kombinaciji (111). Ovi mehanizmi prikazani su u Tabeli 14. Kod strukturalnog oštećenja dolazi do zadebljanja intime i/ili medije sa relativnim smanjivanjem lumena što je u korelaciji sa povećanjem koronarne rezistencije i smanjenja CFR-a. Gustina arteriolarne mreže naročito subendokardno je smanjena i u obrnutoj je korelaciji sa koronarnom rezistencijom i CFR-om izazvanim farmakolškom vazodilatacijom. Smanjenje ukupnog poprečnog preseka arteriolarnog lumena je značajan pokazatelj kliničkih i metaboličkih znakova koji ukazuju na ishemiju miokarda, što dovodi do povećanja sadržaja kolagena subendokardno (112).

Tabela 14. Patogenetski mehanizmi nastanka mikrovaskularne disfunkcije

<i>Oštećenje</i>	<i>Uzrok</i>
Strukturalno	
Opstrukcija lumena	Mikroembolizacija kod AIM, AKS, PKI
Infiltracija zida krvnog suda	Infiltrativna oboljenja srca (npr. Anderson-Fabry kardiomiopatija)
Vaskularno remodelovanje	Hipertrofična kardiomiopatija, arterijska hipertenzija
Redukcija ukupne površine kapilarne mreže	Aortna stenoza, arterijska hipertenzija
Perivaskularna fibroza	Aortna stenoza, arterijska hipertenzija
Funkcionalno	
Endotelna disfunkcija	Pušenje, hiperlipidemija, dijabetes
Disfunkcija glatko-mišićnih ćelija	Hipertrofična kardiomiopatija, arterijska

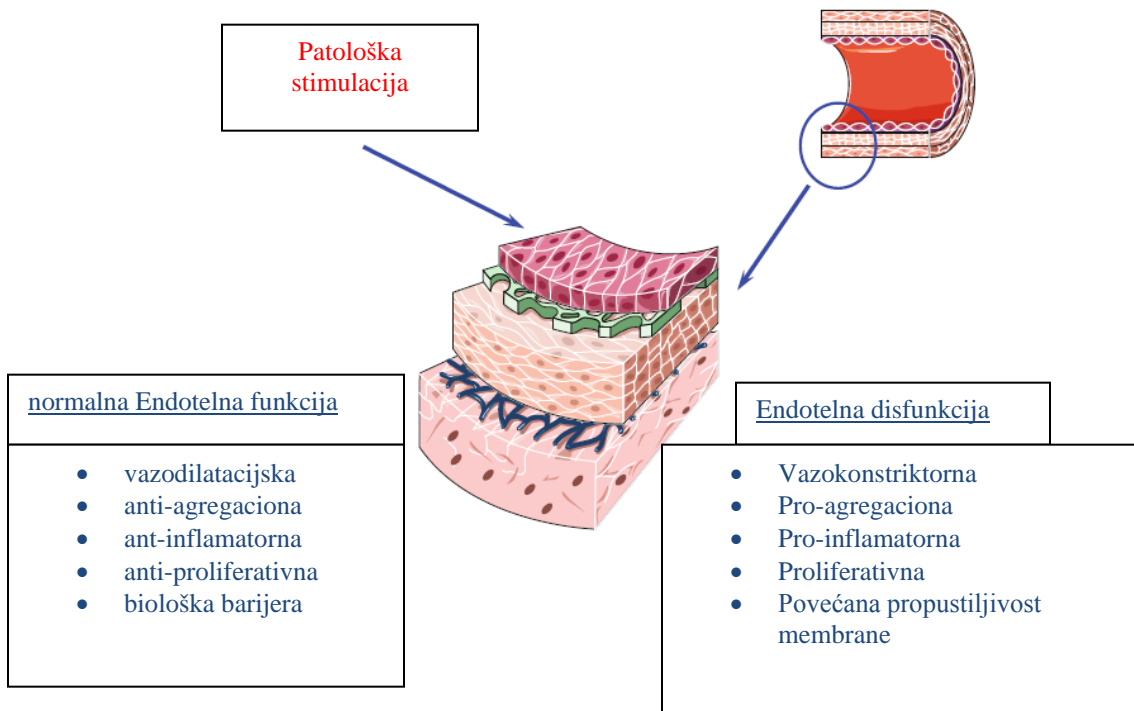
	hipertenzija
Autonomna disfunkcija	Rekanalizacija koronarne arterije
<i>Ekstraluminalno</i>	
Ekstraluminalna kompresija	Aortna stenoza, hipertrofična kardiomiopatija, arterijska hipertenzija
Smanjenje dijastolnog perfuzionog vremena	Aortna stenoza

Funkcionalno oštećene mikrovaskularne funkcije može biti izazvano kombinacijom mehanizama koji vode smanjenju koronarne mikrovaskularne dilatacije i obrnuto mehanizmima koji vode vazokonstrikciji. Ovi poremećaji mogu da uključuju endotel-nezavisne mehanizme kao i povećanje vazokonstrikcije kao odgovor na različite stimulse, što se vidi iz Slike 18. Čelije endotela imaju bitnu ulogu u regulaciji koronarnog protoka na nivou mikrocirkulacije, posebno kod prearteriola, u uslovima mirovanja i uslovima povećane potrošnje kiseonika. Oštećenje endotelne funkcije, samim tim može dovesti do oštećenja mikrovaskularne funkcije kako u miru tako i u naporu (113). Proizvodnja i otpuštanje azot-oksida (NO) predstavlja navažniji mehanizam kod endotel-zavisne vazodilatacije. Zbog jako kratkog poluvremena života azot-oksida, samo 5-6 sekundi, identifikacija abnormalnosti endotel-zavisne mikrocirkulatorne vazodilatacije bazira na povećanju koronarnog protoka krvi i/ili smanjenju mikrovaskularne rezistencije kao odgovora na stimulse za koje se zna da izazivaju vazodilataciju otpuštanjem azot-oksida iz ćelija endotela (npr. acetilholin). Kada postoji disfunkcija endotela vazodilatatorni odgovor može izostati ili poremećen u smislu da dodje do vazokonstrikcije ukoliko je oštećenje endotelne funkcije veliko. U tom slučaju acetilholin direktno izaziva vazokonstrikciju, a indirektno preko simpatičkog nervnog sistema (114-117). Takodje kod izražene disfunkcije endotela, nakupljanje slobodnih radikala vodi ka povećanoj produkciji superoksid anjona na tkivnom/mikrocirkulatornom nivou (118,119). Disfunkcija endotela dovodi i do smanjene aktivnosti vazodilatatornih supstanci koje se normalno otpuštaju iz njenih ćelija kao što su EDHF (endotelom sintetisan faktor hiperpolarizacije – endothelium derived hyperpolarising factor) i prostaciklin (120-122).



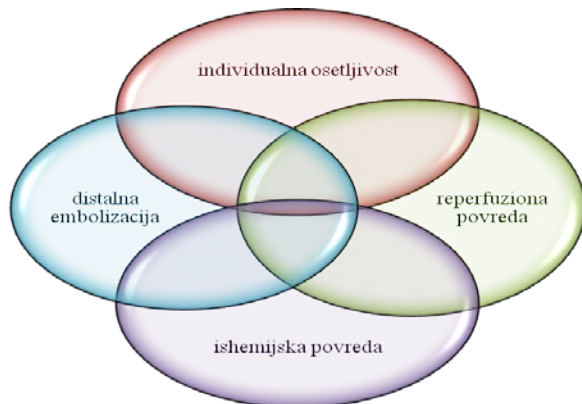
Slika 18. Funkcionalna mikrovaskularna disfunkcija

Smanjenje endotel-nezavisne mikrovaskularne vazodilatacije povezano je i sa jonskim K^+ -ATP zavisnim kanalima (123,124). Smanjena/oštećena relaksacija endotel-nezavisnih glatko-mišićnih ćelija mikrovaskularnih krvnih sudova može dovesti do neadekvatnog odgovora na vazodilatatorne supstance koje učestvuju u metaboličkoj regulaciji koronarnog protoka krvi, autoregulaciji i reaktivnoj hiperemiji. Kardiovaskularni faktori rizika takodje dovode do endotelne disfunkcije, tako da endotel koji je vazodilatatorni organ, zbog velike produkcije i otpuštanja endotelina-1, najpotentnijeg vazokonstriktora u ljudskom organizmu, posta vazokonstriktorni organ (125,126). Endotel gubi svoja anti-agregaciona, anti-inflamatorna i anti-proliferativna svojstva na račun štetnih svojstava koja se ispoljavaju Slika 19.



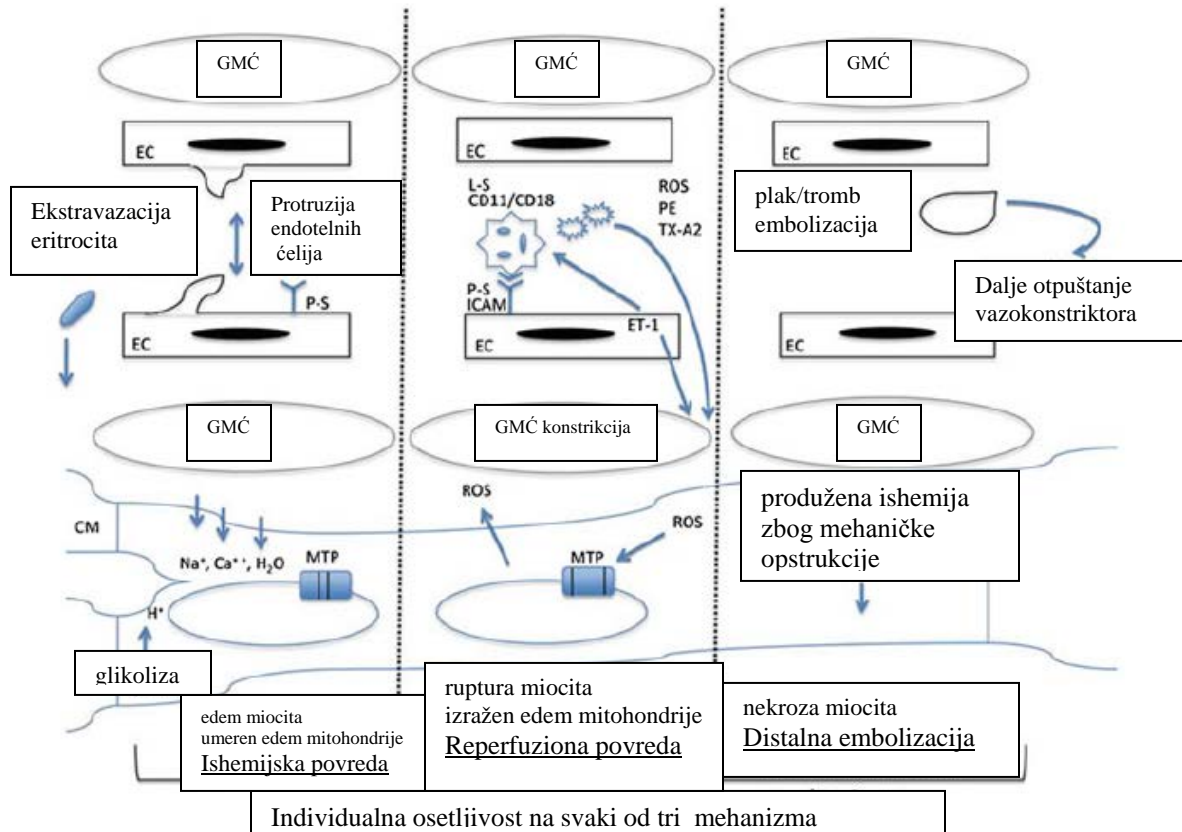
Slika 19. Osobine kod normalne i disfunkcije endotela

Vazokonstrikcija mikrocirkulacije javlja se usled povećanog stvaranja i otpuštanja vazoaktivnih agonista (sistemski ili lokalno) ili neadekvatne/povećane osetljivosti glatko-mišićnih ćelija na stimulaciju vazokonstriktora. Do izrazito jake vazokonstrikcije mikrovaskularne mreže dolazi usled njene opstrukcije (MVO) koja se javlja u akutnom infarktu miokarda nakon primarne PKI. Patogenetski mehanizmi mikrovaskularne opstrukcije u akutnom infarktu miokarda predstavljeni su na slici 20 (127).



Slika 20. Patogenetski mehanizmi MVO

Patogeneza mikrovaskularne opstrukcije:



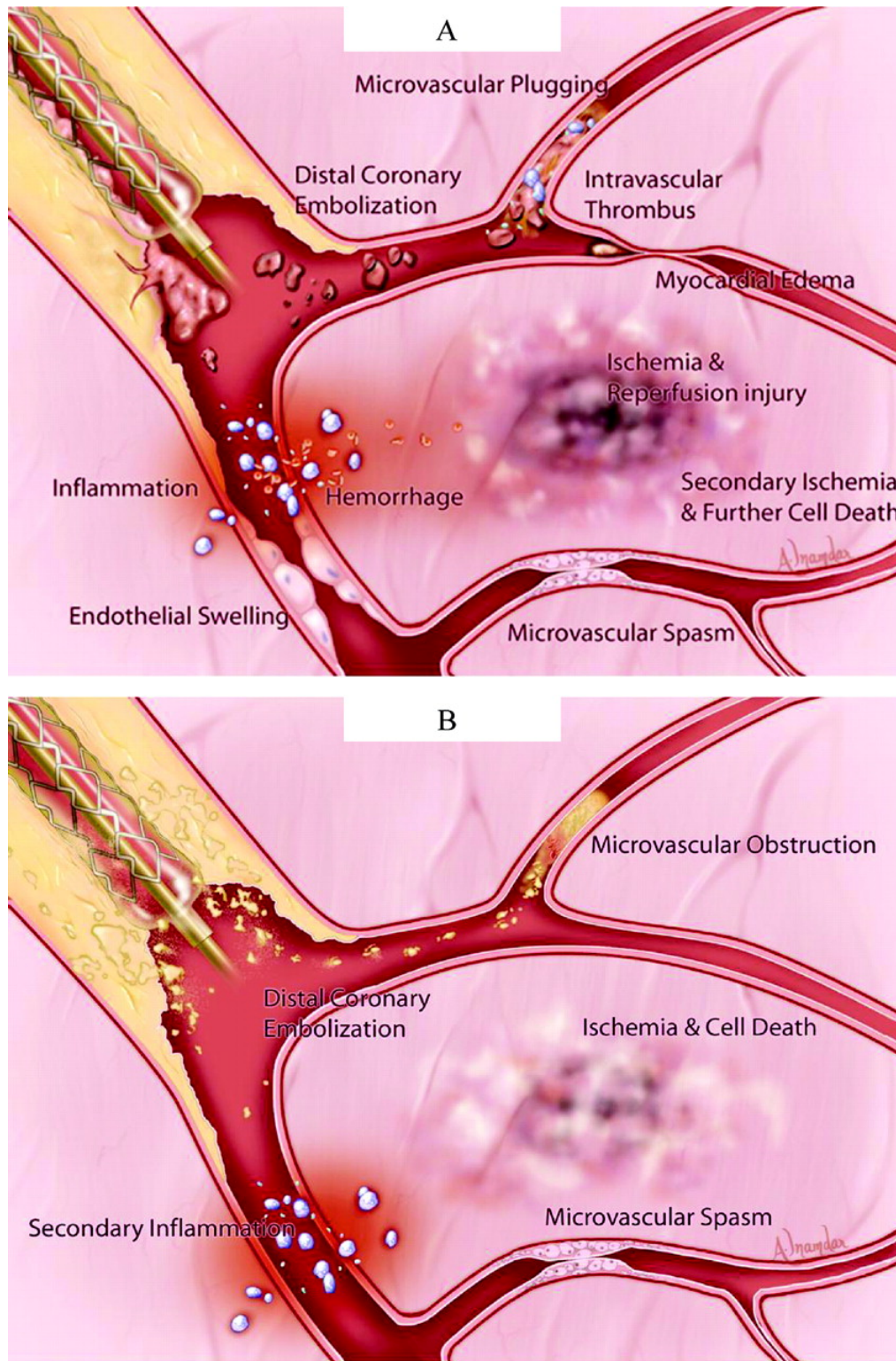
CM=kardiomiocit, EC=endotelijalna ćelija, ET=endotelin, L-S=L-selektin, MTP=mitohondrijalna pora, PE=proteolitički enzimi, P-S=P-selektin, ROS=kiseonički slobodni radikali, TxA2= tromboksan-A2 (128).

U našem radu bolesnici sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST-segmenta imali su problem upravo sa nastankom mikrovaskularne disfunkcije koja se javila kao odgovor na nekoliko patogenetskih mehanizama, koji su vezani za akutni infarkt miokarda. Došlo je do strukturalnog oštećenja, zadebljanja intime i/ili medije sa relativnim smanjivanjem lumena što je u korelaciji sa povećanjem koronarne rezistencije. Smanjenje ukupnog poprečnog preseka arteriolarnog lumena je značajan pokazatelj kliničkih i metaboličkih znakova koji ukazuju na ishemiju miokarda, što dovodi do povećanja sadržaja kolagena subendokardno. Vazokonstrikcija mikrocirkulacije javljaju se usled povećanog stvaranja i otpuštanja vazoaktivnih agonista (sistemski ili lokalno) ili neadekvatne/povećane osetljivosti glatko-mišićnih ćelija na stimulaciju

vazokonstriktora. Do izrazito jake vazokonstrikcije mikrovaskularne mreže došlo je usled njene opstrukcije (MVO) a izazvanom: individualnom osetljivosti, distalnoj embolizaciji, reperfuzionoj povredi i ishemijskoj povredi. Uzroci i mehanizmi nastanka ovih poremećaja detaljno su gore opisani.

5.1.1.Slow/No-reflow fenomen – upotreba vazodilatatornih lekova

Otvaranje i uspostavljanje protoka kroz infarktenu arteriju, ne podrazumeva uvek i uspostavljanje perfuzije tkiva. Ova pojava poznata je kao slow/no-reflow fenomen. On označava neadekvatnu perfuziju kroz infarktenu arteriju bez angiografski vidljive mehaničke prepreke (129). Učestalost slow/no-reflow fenomena kod elektivnih procedura 2-4% u zavisnosti da li su u pitanju nativni krvni sudovi ili venski graftovi a u akutnom infarktu miokarda i do 11.5%. Ispitivanja ovog fenomena radjena su na životinjskim modelima (129), ali treba imati u vidu da reakcije kod životinja i ljudi nisu identične. Za izazivanje slow/no-reflow fenomena na životinjskim modelima neophodan je potpuni prekid protoka krvi kroz artrijski krvni sud u trajanju od 40-90 minuta dok se kod ljudi to dešava u roku od 60sekundi (129). Ovaj fenomen može dovesti do većeg stepena disfunkcije leve komore, smanjenja ejskione frakcije, remodelovanja, malignih ventrikularnih aritmija, srčanog popuštanja i veće stope smrtnosti (67,130). Mehanizam nastanka ovog fenomena je kompleksan i nije u potpunosti razjašnjen. Dolazi do spazma zbog otpuštanja potentnih vazokonstriktora iz aktiviranih trombocita, nakupljanja neutrofila i/ili mikroembolusa, perivaskularnog edema, bubrenjem endotelnih i ćelija miokarda, stunning-a miokarda, oksidativnim stresom, reperfuzionom povreda, tkivnim faktorima, inflamacijom, produkcije tromboksana (70,71,130,131), Slika 21. Prvi put upotreba vazodilatatornih lekova u rešavanju slow/no-reflow fenomena opisan je od strane Wilson-a i sar. (132), gde je on kao vazodilatator koristio papaverin. Nakon toga radjene su mnogobrojne studije sa raznim vazodilatatornim lekovima kao što su: adenzin, verapamil, nitroprusid, diltiazem i dr. (76-79), ali i sa antiagregacionim lekovima, tromboliticima i kardioprotektivnim lekovima kao i mehaničkim sredstvima što se vidi iz Tabele 15 (133).



Slika 21. Prikaz mikrocirkulacije sa faktorima koji dovode do pojave slow/no-reflow fenomena

Tabela 15.

Table 1. Randomized Clinical Trials of Interventions for Prevention of MVO-Related Myocardial Injury and Coronary No-Reflow Following Primary Infarct PCI

Interventions	Patients, n	End Point Effect	First Author (Ref. #)
Vasodilators			
IC Verapamil vs. placebo	40	Improved tissue perfusion by myocardial contrast echocardiography and left ventricular function	Taniyama et al. (10)
IV Adenosine vs. placebo	30	Improved tissue perfusion by myocardial contrast echocardiography and reduced infarct size	Micari et al. (16)
IC Adenosine vs. placebo	54	Reduced angiographic no-reflow and infarct size, improved clinical outcome	Marzilli et al. (17)
IV Adenosine (low vs. high dose) vs. placebo	2,118	High-dose adenosine reduced infarct size	Ross et al. (18)
IC Adenosine vs. verapamil vs. placebo	150	Reduced angiographic no-reflow and improved left ventricular function when compared to placebo. Increased transient heart block with verapamil	Vijayalakshmi et al. (14)
IC Nitroprusside vs. placebo	98	Similar angiographic tissue perfusion and ST-segment resolution, improved clinical outcome	Amit et al. (15)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, thrombolysis, and blockade of the complement cascade			
IV Abciximab vs. placebo	2,082	Similar ST-segment resolution and myocardial blush grade	Stone et al. (26)
	200	Reduced no-reflow by Doppler wire flow velocity and improved left ventricular function	Neumann et al. (20)
	300	Reduced angiographic no-reflow, improved left ventricular function, and clinical outcome	Montalescot et al. (21)
IV Abciximab vs. placebo: meta-analysis	3,266	Increased bleeding, improved overall clinical outcome	Kandzari et al. (25)
Early vs. late IV abciximab	210	Reduced angiographic no-reflow, improved left ventricular function	Maioli et al. (22)
IC vs. IV abciximab	154	IC abciximab reduced infarct size and no-reflow by ST-segment resolution MRI assessment of tissue perfusion	Thiele et al. (23)
IV Tirofiban vs. placebo	984	Reduced no-reflow by ST-segment resolution	Van't Hof et al. (24)
IC Streptokinase vs. placebo	41	Reduced no-reflow by Doppler wire flow velocity. No difference in left ventricular function	Sezer et al. (27)
IV Pexelizumab vs. placebo	5,745	Similar clinical outcomes	Armstrong et al. (76)
Cardioprotectants			
IV Nicorandil vs. placebo	368	Reduced angiographic no-reflow, improved ST-segment resolution and clinical outcomes	Ishii et al. (39)
	1,216	No reduction in infarct size	Kitakaze et al. (40)
IV Cyclosporine vs. placebo	58	Reduced infarct size	Piot et al. (43)
IC hyperoxemic reperfusion	301	Reduced infarct size	Stone et al. (37)
Myocardial post-conditioning	30	Reduced angiographic no-reflow and infarct size	Staat et al. (41)
	38	Reduced infarct size and improved left ventricular function	Thibault et al. (42)
Myocardial remote conditioning and morphine	96	Improved ST-segment resolution and reduced peak troponin I level	Rentoukas et al. (44)
Thrombectomy and distal embolic protection			
X-sizer mechanical thrombectomy	201	Reduced angiographic no-reflow, improved ST-segment resolution	Lefevre et al. (77)
Thrombus aspiration	215	Increased infarct size	Kaltoft et al. (30)
	1,071	Reduced angiographic no-reflow, improved ST-segment resolution and clinical outcomes	Vlaar et al. (32) and Svilaas et al. (78)
	100	Reduced angiographic no-reflow, improved ST-segment resolution	Burzotta et al. (28)
	148	Reduced angiographic no-reflow, improved ST-segment resolution	Silva-Orrego et al. (31)
Thrombus aspiration: meta-analysis	2,417	Reduced angiographic no-reflow and 30-day mortality	De Luca et al. (79)
Thrombectomy: meta-analysis	2,686	Mortality reduction limited to manual thrombectomy devices. Synergistic benefit of thrombectomy and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	Burzotta et al. (33)
Distal embolic protection	501	Similar ST-segment resolution, infarct size, and clinical outcomes	Stone et al. (34)
Proximal embolic protection	284	Improved ST-segment resolution	Haack et al. (35)
Thrombectomy and distal embolic protection devices: meta-analysis	6,415	Thrombus aspiration reduced mortality, mechanical thrombectomy increased mortality, and distal embolic protection had a neutral effect on mortality	Bavry et al. (80)

IC = Intracoronary; IV = Intravenous; MRI = magnetic resonance imaging.

Nitroglicerina i Nitroprusida su donori azot-oksida i kao takvi imaju vazodilatatorni efekat ali na krvne sudove veće od 200 μ m. Verapamil je blokator Ca²⁺ kanala i na taj način on može dovesti do popuštanja spazma mikrovaskularnih sudova i na taj način smanjiti ishemiju miokarda.

Verapamil usporava srčanu frekvenciju smanjuje krvni pritisak, može da utiče na agregaciju trombocita i formaciju tromba u mikrovaskulaturi (134) zahvaljujući svom efektu na protok jona Ca²⁺ kroz sarkolemalnu membranu ili čak delujući unutar ćelije (135). Nikardipin, selektivni blokator Ca-kanala ima potentnije i dugotrajnije dejstvo od verapamila uz manje neželjenih efekata koji su vezani za verapamil (136). Adenozin kao endogeni purinski nukleozid, dovodi do smanjenja arteriolarne rezistencije. Taniyama i sar. Davali su intrakoronarno i nakon toga nastavljali sa oralnom primenom verapamila i u odnosu na kontrolnu grupu imali su poboljšanje perfuzije miokarda i segmentne pokretljivosti zida leve komore (135). Vijayalakshmi i sar. Davali su intrakoronarno adenozin i verapamil posle primarne perkutane intervencije, i u odnosu na grupu koja je dobila placebo imali su poboljšanje miokardne perfuzije i funkcije leve komore koje se između adenozina i verapamila nije razlikovalo (137). Nitroprusid intrakoronarno koji je davao Amit sa sar. (138) kroz mikrokater u distalni segment koronarne arterije pre primarne PKI nije doveo do poboljšanja koronarnog protoka ali tokom perioda praćenja od 6 meseci parametri oporavka leve komore u odnosu na kontrolnu grupu su bili statistički granično bolji. Velika AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction study of Adenosine – II) studija koju su radili Rossi i sar. (139), poredila je davanje adenozina intravenski sa placeboom ali nisu dobili klinički jasnu korist. Ipak naknadne analize ove studije pokazale su da je stopa srčane slabosti i mortaliteta bili manji kod bolesnika tretiranih adenozinom u prva 3 sata od pojave bola (140). Različite dijagnostičke metode su korišćene u proceni miokardne perfuzije tj. stepena mikrovaskularne opstrukcije kao što su: rezolucija ST segmenta, ehokardiografija uključujući i kontrastnu, magnetne rezonanca, kompjuterizovana tomografija, intrakoronarna fiziološka merenja i dr. (141). Mi smo u našoj studiji koristili Nikorandil, koji je najmanje ispita u akutnom infarktu miokarda. Sve do sada radjenje studije bile su Japanu, naša sa Nikorandilom je prva van Japana u akutnom infarktu.

5.1.2. Nikorandil

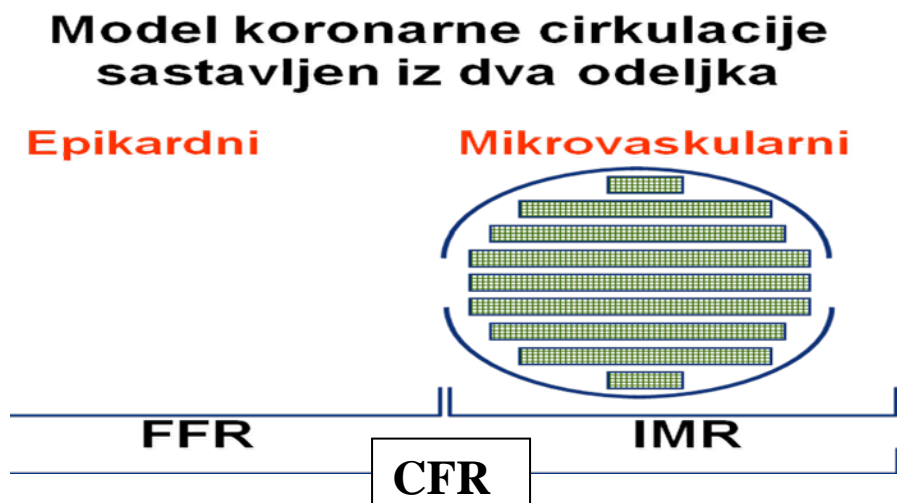
Nikorandil je nikotinamid ester sa dvojnim mehanizmom delovanja, aktivira ATP-senzitivne kalijumove kanale i ima vazodilatatorni efekat (80). Selektivnom aktivacijom K-ATP kanala na nivou sarkoleme i mitohondrija, blokirajući permeabilnost mitohondrijalnih pora na membrani, indukuje koronarnu i perifernu vazodilataciju što vodi posledičnom smanjenju preloada i afterloada. Uloga K-ATP kanala u prekondicioniranju kod ishemije pokazuje da nikorandil može imati i kardioprotektivni efekat (81-90,133,142). Nikorandil smanjuje volumen leve komore, koronarnu vaskularnu rezistenciju, srednji arterijski pritisak. Srčana frekvencija i koronarni protok krvi se povećavaju ili ostaju isti. Eksperimentima na životinjskim modelima pokazano je da su ATP zavisni K-kanali povezani sa fenomenom prekondicioniranja miokarda tako što je stunning srčanog mišića izazivan ishemijom/reperfuzijom ili infarktom. Efekat nikorandila na metabolizam miokarda ogleda se u odnosu eliminacije hipoksantina i azotnih materija, koji predstavljaju indirektno markere ćelijskog metabolizma kao i odnos eliminacije laktata koji ukazuje na poboljšanje metabolizma miokarda samim tim pokazujući svoj kardioprotektivan efekat (142). Klinička ispitivanja uticaja nikorandila na mikrovaskularnu funkciju radjene su i kod stabilne angine pektoris i u akutnom infarktu miokarda. U tim studijama nikorandil je dat oralno (tablete), kao intravenska infuzija, intravenski/intrakoronarni bolus. Radjena je velika randomizovana studija vezana za bolesnike sa stabilnom anginom pektoris IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) (89). U ovoj studiji bilo je uključeno 5126 bolesnika, svi su imali potvrđenu dijagnozu ishemijske bolesti srca (prethodni infarkt miokarda, hiruršku revaskularizaciju miokarda) ili pozitivan test fizičkim opterećenjem i pored optimalne antianginalne terapije. Bolesnici u ovoj studiji bili su podeljeni u dve grupe, Nikorandil i Placebo, sa kliničkim praćenjem od 1-6 godina. Kod bolesnika lečenih nikorandilom bila je značajno manja stopa ne fatalnih infarkta miokarda, razvoja srčane slabosti, manja stopa smrtnosti. Studije sa uticajem nikorandila na mikrovaskularnu funkciju u akutnom infarktu miokarda radjene su u Japanu. Ono i sar. radili su studiju vezanu za bolesnike sa akutnim infarktom miokarda (90). U svojoj studiji davali su intravenski bolus 4mg nikorandila pre primarne PKI i nastavljali sa intravenskom infuzijom u dozi od 8mg/sat tokom 24 sata. Ispitivali su efekat nikorandila na stvaranje slobodnih kiseoničkih radikala (ROS – reactive oxygen species), tako što su merili ekskreciju urinarnog PGF2 α (8-epi-prostaglandin F2 α), koji predstavlja specifičan marker formiranja slobodnih

kiseoničkih radikala (ROS) i kliničko praćenje. Pokazali su da je administracija nikorandila pre intervencije skoro u potpunosti inhibirala stvaranje slobodnih kiseoničkih radikala (ROS), tako što je ekskrecija PGF2 α u grupi koja nije dobila nikorandil bila 2 puta veća u odnosu na grupu koja je dobila nikorandil. Ovo govori u prilog smanjenom/inhibiranom stvaranju slobodnih kiseoničkih radikala što vodi boljoj mikrovaskularnoj funkciji i samim tim manjoj učestalosti pojave slow/no-reflow fenomena, boljoj funkciji leve komore tokom praćenja od 6 meseci. Randomizovanu studiju kod 368 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i petogodišnjim praćenjem radio je Hideki sa sar. (83). U studiji su davali nikorandil neposredno pre primarne PKI, u dozi od 12 mg razblaženog sa 100ml fiziološkog rastvora u intravenskoj infuziji tokom 20-30 minuta. Pratili su neposredno poboljšanje mikrovaskularne funkcije posmatrajući postignut TIMI protok, reperfuzione aritmije, rezoluciju ST-segmenta, maksimalne vrednosti Kreatin Kinaze, a tokom perioda praćenja učestalost razvijanja srčane slabosti, mortalitet u obe grupe. Dobijeni rezultati govorili su o očuvanoj funkciji mikrocirkulacije neposredno kao i funkcije leve komore tokom perioda praćenja. Ito i sar. u svojoj kross-over (ukrštenoj) studiji (142) sa 60 bolesnika u akutnom infarktu miokarda, podeli bolesnike na nikorandil i nitroglicerin grupu. Bolesnicima u nikorandil grupi po završenoj primarnoj PKI merili su bazalni IMR, nakon toga bolesnici su dobijali intrakoronarni bolus u dozi od 2mg nikorandila, ponovo im je meren IMR, nakon čega im je intrakoronarno dat bolus nitroglicerina u dozi od 250 μ g i ponovo izmeren IMR. Bolesnici u nitroglicerin grupi nakon završene primarne PKI i bazalno izmerenog IMR-a dobili su intrakoronarni bolus od 250 μ g nitroglicerina nakon čega je ponovo meren IMR posle koga su dobili intrakoronarni bolus od 2mg nikorandila i ponovo im je meren IMR. Indeks mikrovaskularne rezistencije bio je znatno niži kod bolesnika obe grupe ali nakon primene nikorandila, dok nitroglicerin nije uticao na sniženje indeksa mikrovaskularne rezistencije. Radjene su studije na bolesnicima sa akutnim infarktom miokarda kojima je nikorandil administriran prvo kao intravenski bolus (obično u dozi od 2-4mg), nastavljen u intravenskoj infuziji tokom 24 sata (obično u dozi 6mg/sat) i zatim oralno 15mg dnevno u proseku 28dana. Uticaj nikorandila na mikrovaskularnu funkciju, očuvanost miokarda leve komore praćen je na osnovu EKG nalaza (rezolucija ST-segmenta), srčanih markera (maksimalne vrednosti Kreatin Kinaze), TIMI protoka, MBG, invazivnih i neinvazivnih fizioloških parametara, ehokardiografski, magnetnom rezonancom, perfuzionom scintigrafijom i dr.. Sve studije govore u prilog tome da nikorandil zahvaljujući svom dvojnog delovanju kao što je već napomenuto

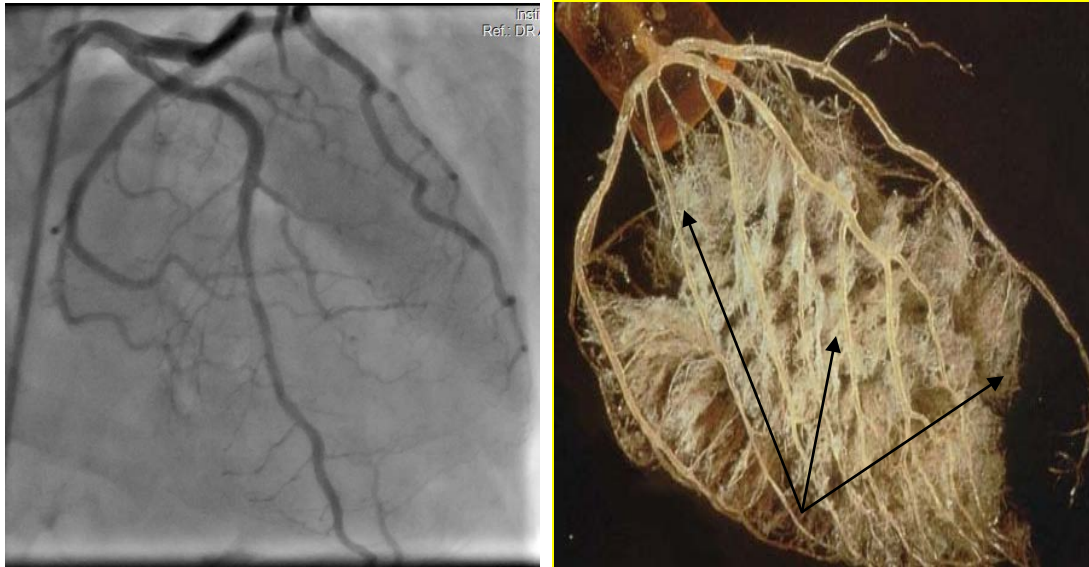
ima ulogu u poboljšanju mikrovaskularne funkcije samim tim i očuvanja funkcije leve komore. Sa svim navedenim karakteristikama koje nikorandil poseduje može se reći da može imati kardioprotektivnu ulogu(143,144). U našoj studiji prevenciju nastanka slow/no reflow fenomena, kao i potencijalnu kardioprotektivnu funkciju nikorandila primenili smo na našim bolesnicima u nikorandil grupi. Kao što je prethodno napomenuto ovakva studija je prva na našim prostorima. U odnosu na sve prethodno radjene studije u akutnom infarktu miokarda, različite načine administracije kao i doze mi smo se odlučili za intrakoronarni bolus po završenoj intervenciji. Rezultate koje smo dobili odgovaraju prethodno opisanim efektima nikorandila odnosno da se nikorandilu može pripisati kardioprotektivni efekat.

5.2. Indeks Mikrovaskularne Rezistencije – prognostički značaj

Koronarna cirkulacija uslovno se može podeliti na dva odeljka Slika 22 . Epikardijalni, koji je vidljiv na angiografiji i mikrovaskularnu cirkulaciju koja je na koronarografiji nevidljiva, tj njen deo se prikazuje kao tkz. „četkast” prikaz. Na koronarnoj angiografiji vidljivo je oko 5% ukupne koronarne cirkulacije, dok je 95% angiografski nevidljivo Slika 23. Mikrovaskularna cirkulacija i merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije tj. njenog otpora je do ne tako davnog vremena posmatrano kao „crna kutija”. Ovakav pristup je opravdan kada se uzme u obzir da je samo deo koronarne cirkulacije angiografski vidljiv. Normalno rezistencija u epikardnom delu je beznačajna u odnosu na rezistenciju u mikrocirkulaciji. Tokom dijastole maksimalna rezistencija opada 4-6 puta što dozvoljava povećanje koronarnog protoka krvi za isto toliko (CFR).



Slika 22. Shematski prikaz koronarne cirkulacije

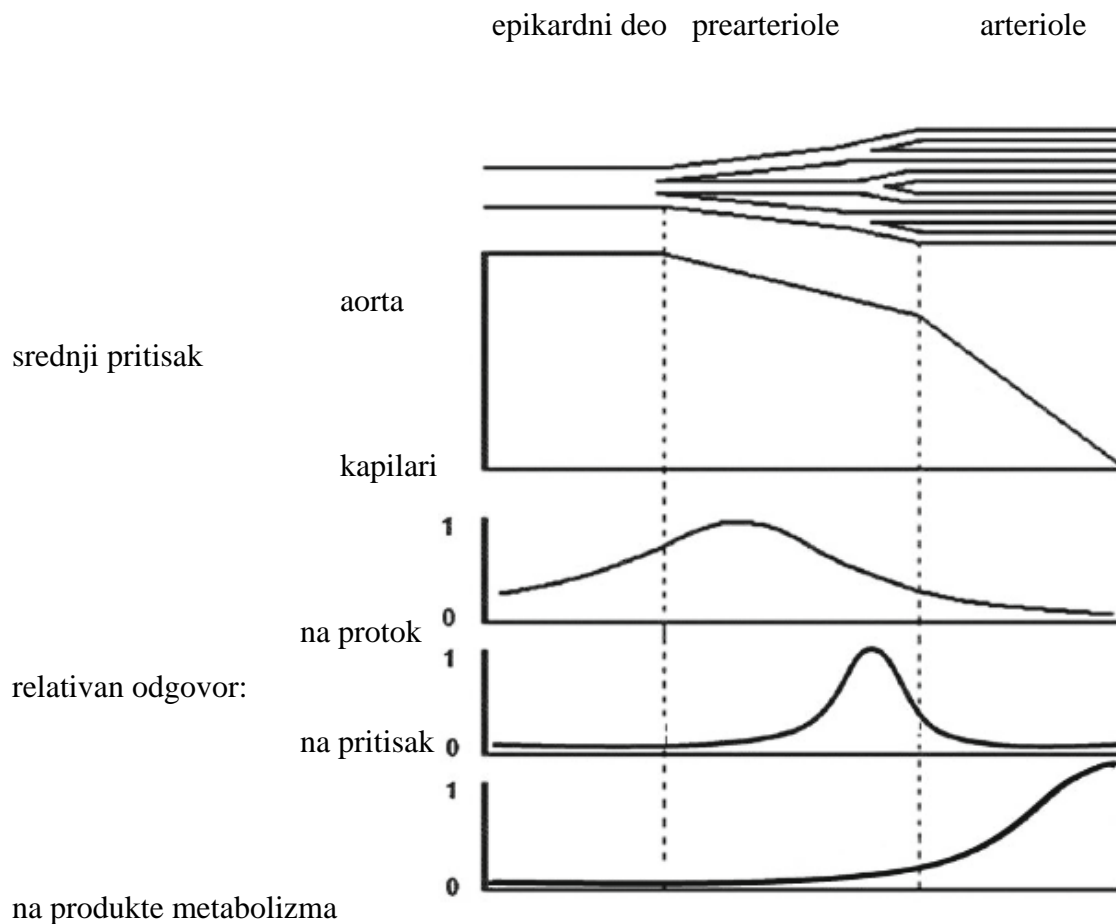


23a

23b

Slika 23.a,b: a-Epikardijalni angiografski vidljivi krvni sudovi i b-mikrocirkulacija koja se ne vidi angiografski

Koronarni arterijski sistem funkcionalno se deli na epikardni, prearteriole i arteriolarni deo. Pad pritiska u epikardnom delu je zanemarljiv, na nivou prearteriola već postoji a naizraženiji je na arteriolarnom nivou. Prearteriole nisu pod uticajem vazodilatatornih metaboličkih substanci koje luči miokard zbog svog ekstramuralnog položaja i debljine zida. Tako da epikardni deo i proksimalni prearteriolarni deo koronarne cirkulacije je podležan promennama koje se dešavaju u koronarnoj cirkulaciji. Distalne prearteriole reaguju na intravaskularni pritisak i one su te koje su u najvećem delu odgovorne za autoregulaciju koronarnog protoka krvi. Arteriole reaguju na promene koncentracije metabolita intramiokardno i one se smatraju odgovornim za metaboličku regulaciju koronarnog protoka krvi što je sve šematski prikazano na Slici 24 .



Slika 24. Shematski prikaz funkcionalne podele koronarnog arterijskog sistema

Kada ne postoji vidljiva, fokalna prepreka pretpostavka je da je otpor koronarnom toku normalan. Kada postoji fokalna stenoza otpor toku krvi nije normalan i dugo se smatralo da je dovoljno otkolniti stenozu/tromb i otpor će se automatski vratiti u normalu. Ispitivanje oba odeljka moguće je odvojeno izvesti. Ispitivanja mikrovaskularne funkcije vršena su raznim metodama: kontrastna ehokardiografija, magnetna rezonanca, perfuziona scintigrafija, rezolucija ST-segmenta, TIMI protok, koronarni protok krvi (CFR) i dr.. Merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije predstavlja relativno novu metodu, koja je postala moguća zahvaljujući specijalnoj žici koja na svom vrhu ima senzor za simultano merenje pritiska i temperature. Fearon i sar. u jednoj od svojih studija ispitivali su zavisnost indeksa mikrovaskularne rezistencije u odnosu na postojanje i stepen značajnosti epikardne stenozе (145). Ispitivanje je radjeno na svinjama. U studiji je zaključeno da indeks mikrovaskularne

rezistencije ne zavisi od postojanja ili stepena epikardne stenozе. Ranije je pogrešno smatrano da postoji korelacija između IMR i epikardne stenozе, tj. da sa porastom stenozе raste i indeks mikrovaskularne rezistencije, pionirski radovi Gould-a i sar. (146,147). Ova zabuna je nastala zato što postojanje kolateralnog protoka i njegov uticaj na hemodinamiku, tj. povećanje indeksa mikrovaskularne rezistencije nije uzimano u obzir greškom. Aarnoudse i sar. (48) su ukazali na značaj merenja miokardnog protoka (Q_{myo}), koji podrazumeva koronarni protok (Q_{cor}) zajedno sa kolateralnim protokom (Q_{coll}). Sa pojavom žice kojom se simultano meri brzina protoka i temperatura, koronarni protok procenjuje se termodilucionom metodom za merenje srednjeg tranzitnog vremena (T_{mn}). Inverzno, srednje tranzitno vreme u uslovima maksimalne hiperemije ($T_{mn_{hyp}}$) je u korelaciji sa apsolutnim koronarnim protokom (49). Predloženo je da indeks mikrovaskularne rezistencije bude kvantitativna metoda koja ne zavisi od epikardne stenozе (49). Na životinjskim modelima indeks mikrovaskularne rezistencije pokazao je da je u korelaciji sa apsolutnim indeksom miokardne rezistencije i kao takav je prihvaćen (49). Indeks mikrovaskularne rezistencije definisan je kao distalni koronarni pritisak (P_d) podeljen sa inverznim srednjim tranzitnim vremenom u uslovima maksimalne hiperemije ($T_{mn_{hyp}}$) ili još jednostavnije jednačinom gde je $IMR = P_d \times T_{mn_{hyp}}$. U slučaju postojanja kolateralnog protoka jednačina je drugačija. Sva merenja vrše se u slovima maksimalne vazodilatacije (hiperemije) Aarnoudse i sar. (48).

Gde je:

Q^N - protok u uslovima maksimalne hiperemije

Q^N_{myo} – protok miokarda u uslovima maksimalne hiperemije

Q^N_{cor} – koronarni protok u uslovima maksimalne hiperemije

Q^N_{collat} – kolateralni koronarni protok u uslovima maksimalne hiperemije

u odsustvu epikardne stenozе ili mikrovaskularnog poremećaja, tada je

$Q^N_{myo} = Q^N_{cor} + Q^N_{collat}$ zato što je

$Q^N_{collat} = 0$ onda je

$Q^N_{myo} = Q^N_{cor}$

Q_{myo} – miokardni protok

Q_{cor} – koronarni protok

Q_{collat} – kolateralni protok

P_a , P_d , P_v i P_w predstavljaju aortni, distalni koronarni, centralni venski i wedge pritisak.

Sledeće jednačine napravio je Pijls sa sar. (23,36)

$$Q_{myo} = Q_{cor} + Q_{collat}$$

$$FFR_{myo} = Q_{myo} / Q^N_{myo}$$

$$FFR_{cor} = Q_{cor} / Q^N_{cor}$$

$$FFR_{myo} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$$

$$FFR_{cor} = (P_d - P_w) / (P_a - P_w)$$

$$Q_{cor} \text{ je isto ili slično } 1 / T_{mn}$$

gde je T_{mn} srednje tranzitno vreme u uslovima maksimalne hiperemije

$$IMR_{app} = (P_d - P_v) / Q_{cor} = (P_d - P_v) \times T_{mn}$$

$$R_{micro \ app} = (P_d - P_v) / Q_{cor}$$

$$IMR \text{ (ili } R_{micro}) = (P_d - P_v) / Q_{myo}$$

$$IMR = [(P_d - P_v) / Q_{cor}] \times (Q_{cor} / Q_{myo})$$

$$IMR = IMR_{app} \times (Q_{cor} / Q_{myo})$$

$$IMR = IMR_{app} \times (Q_{cor} / Q^N) \times (Q^N_{cor} / Q_{myo})$$

$$IMR = IMR_{app} \times FFR_{cor} \times (Q^N_{cor} / Q_{myo})$$

$$\text{Zato što je } Q^N_{myo} = Q^N_{cor}$$

$$IMR = IMR_{app} \times FFR_{cor} \times (Q^N_{myo} / Q_{myo})$$

$$IMR = IMR_{app} \times (FFR_{cor} / FFR_{myo})$$

ili

$$IMR = (P_d - P_v) \times T_{mn} \times (FFR_{cor} / FFR_{myo})$$

Pod prtpostavkom da je

$$P_v \text{ isto ili približno } 0$$

$$IMR = P_d \times T_{mn} \times (FFR_{cor} / FFR_{myo})$$

ako se R_{micro} zameni za IMR onda

$$R_{micro} = R_{micro \ app} \times (FFR_{cor} / FFR_{myo})$$

Ukoliko nema kolaterala I epikardijalni sud je normalan

$$FFR_{cor} = FFR_{myo}$$

$$IMR = [(P_d - P_v) \times T_{mn}] \times [(P_d - P_w) / (P_a - P_w)] / [(P_d - P_v) / (P_a - P_v)]$$

$$IMR = [(P_d - P_v) \times T_{mn}] \times [(P_d - P_w) / (P_a - P_w)] / [(P_a - P_w) / (P_d - P_v)]$$

$$IMR = [(P_d - P_v) \times T_{mn}] \times [(P_d - P_w) / (P_a - P_w)]$$

$$IMR = [(P_d - P_v) \times T_{mn}] \times FFR_{cor}$$

pod pretpostavkom da je

Pv isto ili približno 0

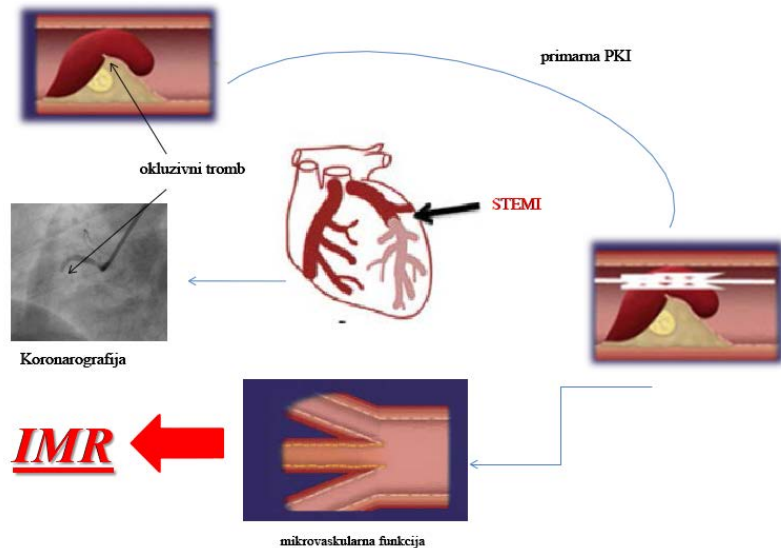
$$IMR = Pa \times Tmn \times FFRcor$$

Tako da je zaključak studije bio da kada postoji kolateralni protok i on se uračuna, indeks mikrovaskularne rezistencije ne zavisi od postojanja i stepena stenozne epikardnog krvnog suda. Validnost indeksa mikrovaskularne rezistencije verifikovana je kao surogat apsolutne miokardne rezistencije in vitro. Studije koje su se bavile ispitivanjem prognostičkog značaja indeksa mikrovaskularne rezistencije vezano za stepen oštećenja mikrovaskularne cirkulacije i oporavak funkcije leve komore prikazane su u tabeli 16.

Tabela 16. Kliničke studije vezane za prognostički značaj indeksa mikrovaskularne rezistencije u oporavku funkcije leve komore

Randomizovane kliničke studije vezane za prognostički značaj IMR u oporavku funkcije LK nakon pPKI kod bolesnika sa STEMI			
Prvi autor	n	Cilj	Zaključak
Sezer M i sar. (148)	42	Procenjivali značajnost IMR kod STEMI odmah nakon pPKI na oštećenje mikrovaskularne funkcije	IMR predstavlja važan faktor procene stanja mikrovaskularne funkcije odmah nakon pPKI i samim tim i funkcije LK
Fearon WF i sar. (57)	29	Ispitivanje prognostičkog značaja IMR kod STEMI i pPKI na funkciju leve komore	IMR je nezavisan prediktor neposrednih i nakon 3 meseca oštećenja/oporavka funkcije LK
Kitabata H i sar. (58)	27	Da li IMR odmah nakon pPKI može predvideti transmuralnu zahvaćenost miokarda koja se procenjuje MRI kod bolesnika sa prednjim infarktom	IMR može biti prognostički faktor transmuralne zahvaćenosti miokarda
McGeoch R i sar. (55)	57	Odnos IMR odmah nakon pPKI i mikrovaskularne povrede kao i postojanje	IMR može biti prognostički faktor

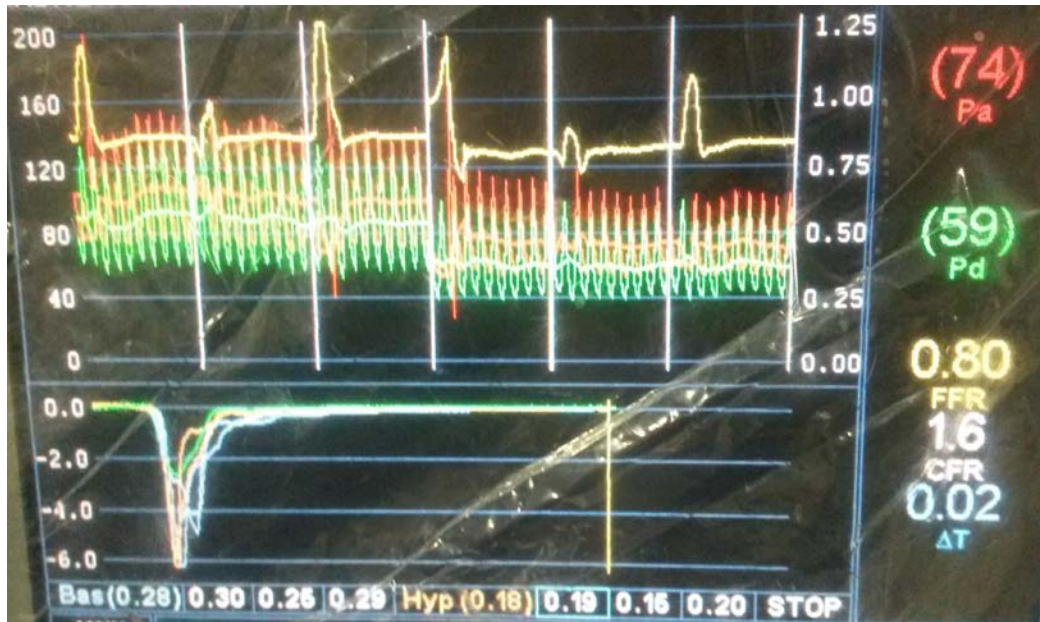
		MVO kontrolisano MRI 2 dana i 3 meseca kasnije	funkcije LK i ekstenzivnosti infarktne zone
Payne AR i sar. (56)	108	Odnos IMR nakon primarne pPKI i funkcija LK radjena MRI	IMR može biti prognostički faktor za oporavak funkcije LK i veličinu infarktne zone
Cuculi F i sar. (149)	82	Procena značaja CFR, FFR i IMR odmah nakon pPKI na funkciju LK kontrolisanu MRI	Koronarna mikrocirkulacija počinje da se oporavlja nakon 24 sata i nastavlja do 6 meseci. Visoke vrednosti IMR i prisustvo MVO govore u prilog oštećenja mikrocirkulacije, tako da IMR može imati prognostički značaj
Fearon WF i sar. (59)	253	Da li IMR kod bolesnika sa STEMI i pPKI može imati prognostički značaj o stopi mortaliteta i rehospitalizacije zbog srčane slabosti	Povišen IMR je prognostički pokazatelj lošeg kliničkog ishoda (mortaliteta i srčane slabosti)
McAlindon E i sar. (150)	40	Odnos IMR neposredno nakon pPKI i MVO kontrolisano MRI 2 dana kasnije	Postoji značajna korelacija između IMR i MVO na MRI



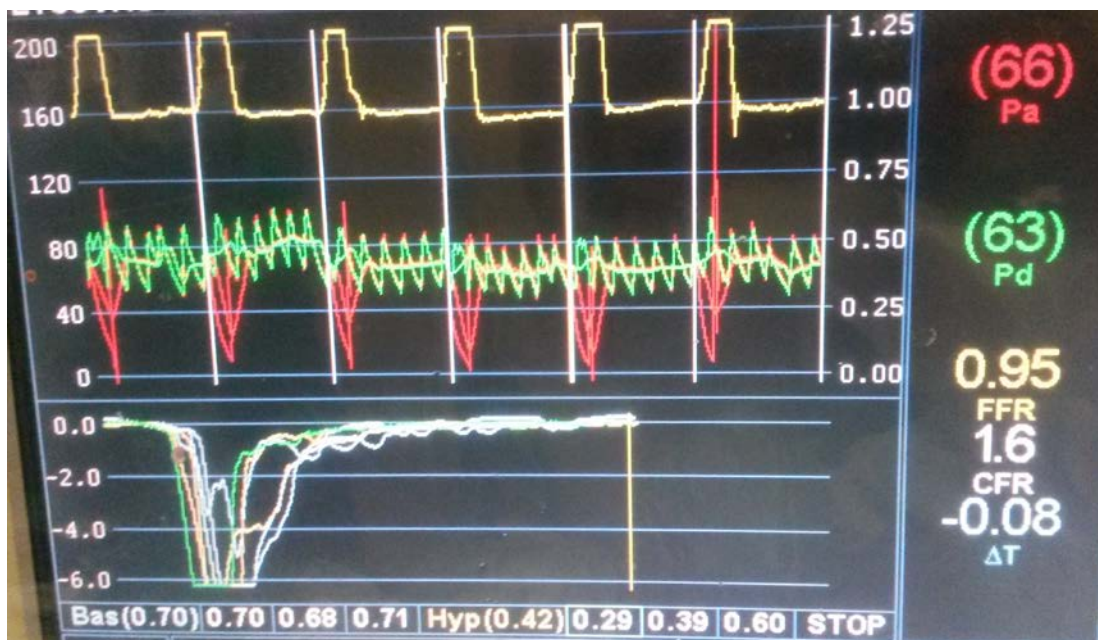
Slika 25. Merenje IMR po završetku PPKI

Fearon i sar.(58,59) su u svojim studijama ispitivali prognostički značaj indeksa mikrovaskularne cirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST-segmenta, polazeći od toga da bolesnici sa mikrovaskularnom disfunkcijom u akutnom infarktu miokarda imaju lošu prognozu. U jednoj studiji ispitivanje je vršeno na 29 a u drugoj na 253 bolesnika. U prvoj, manjoj studiji, pored IMR-a, od fizioloških invazivnih merenja radili su koronarnu rezervu protoka (CFR). Takodje pratili su standardne parametre kojima se indirektno ispituje stanje mikrocirkulacije kao što su: rezolucija ST-segmenta, kreatin kinaza, TIMI myocardial perfusion grade (TMPG). Zaključak studije je bio da je indeks mikrovaskularne rezistencije u porednjunju sa ostalim faktorima, bolji i potpuno nezavisan prognostički faktor za oporavak funkcije leve komore kako neposredno tako i u periodu praćenja od 3 meseca. Neposredno kao i tokom perioda praćenja radjen je ehokardiografski pregled sa računanjem indeksa pokretljivosti zida leve komore (WMSI). U drugoj , većoj studiji od neinvazivnih parametara za indirektno ispitivanje mikrovaskularne funkcije pratili su iste kao i u prethodnoj, kao i CFR, poredeći ih sa IMR-om. U ovoj studiji još jedno od pitanja koje su imali je, da li indeks mikrovaskularne rezistencije može predvideti mortalitet i rehospitalizaciju zbog nastanka srčane slabosti. U zaključku, što je veća vrednost IMR-a veće je oštećenje mikrocirkulacije, samim tim je veća disfunkcija leve komore. U ovoj studiji pokazali su da intakoronarno data streptokinaza dovodi do smanjenja mikrovaskularne rezistencije. Opet ostaje da je indeks mikrovaskularne rezistencije

jedini nezavistan prognostički faktor mortaliteta, rehospitalizacije zbog srčane slabosti ali i oporavka funkcije leve komore neposredno i u periodu praćenja koje je u ovoj studiji iznosilo u proseku 2.8 godina. U svojoj studiji Payne i sar. (56) na bolesnicima sa akutnim infarktom miokarda, pored standardnih neinvazivnih parametara (ST rezolucija, TIMI protok), vršili su korelaciju prognostičkog značaja oporavka funkcije leve komore između indeksa mikrovaskularne rezistencije i kontrastne magnetne rezonance. Indeks mikrovaskularne rezistencije radjen je neposredno, a pregled magnetnom rezonancom 2 dana i 3 meseca nakon intervencije. Dobili su značajnu korelaciju između vrednosti IMR-a i mikrovaskularne opstrukcije vidjene na pregledu magnetnom rezonancom. Zaključak studije bio je da indeks mikrovaskularne rezistencije predstavlja univarijantni prediktor postojanja mikrovaskularne opstrukcije, kao i stepena disfunkcije tj. oporavka funkcije leve komore. U studijama, Tabela 16, koje su ispitivale prognostički značaj indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika u akutnom infarktu miokarda na oporavak funkcije leve komore tj. stepen oštećenja mikrovaskularne funkcije neposredno i u periodu praćenja nije meren samo IMR, već obično svi invazivni fiziološki parametri (FFR, CFR). Uz invazivne fiziološke parametre obavezno je praćen TIMI protok, MBG, rezolucija ST-segmenta, maksimalna vrednost kreatin kinaze. Pored ovih standardnih parametara radjeni su: ehokardiografski pregled sa računanjem indeksa pokretljivosti leve komore, transtorakalna rezerva koronarnog protoka, magnetna rezonanca, perfuziona scintigrafija. Naravno sva ova praćenja nisu radjena u istoj studiji. Svaka studija je poredila indeks mikrovaskularne rezistencije sa ostalim parametrima, pratila korelacije. Nedostaci indeksa mikrovaskularne rezistencije su invazivnost, žica za merenje se mora postavljati unutar koronarne arterije u približno istom nivou u protivnom merenja nisu validna. Indeks mikrovaskularne rezistencije predstavlja kvantitativnu metodu, koja ne zavisi od promena na epikardnom delu krvnog suda niti hemodinamskih parametara, laka je za izračunavanje, postoji mogućnost reprodukcije.



Slika 26. Primer Indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika posle primarne PKI u Nikorandil grupi, IMR=10.62mmHg



Slika 27. Primer Indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika posle primarne PKI u Kontrolnoj grupi, IMR=26.46mmHg

U našoj studiji, neposredno po završenoj intervenciji, pristupali smo merenju indeksa mikrovaskularne rezistencije, frakcione rezerve koronarnog protoka i koronarnoj rezervi protoka u obe grupe bolesnika. Indeks mikrovaskularne rezistencije, bilo da su u pitanju bolesnici koji dobili nikorandil ili placebo, naknadno smo poredili sa rezolucijom elevacije ST-segmenta 60 minuta nakon intervencije, maksimalnim vrednostima CK, neinvazivnim merenjem koronarne rezerve protoka dana nakon intervencije. U follow-up periodu pratili smo oporavak miokardne funkcije ehokardiografski (ejekciona frakcija i indeks pokretljivosti zida leve komore) kao i merenje koronarne rezerve protoka. Rezultati koje smo dobile govore su nam u prilog tome da merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije prikazuje stepen oštećenja mikrovaskularne mreže i ima prognostički značaj za oporavak funkcije miokarda, kako neposredno tako i tokom perioda praćenja. Jedini prediktor vrednosti IMR-a bio je Nikorandil. Primeri merenog IMR kod bolesnika u Nikorandil i Kontrolnoj grupi na slikama 26 i 27.

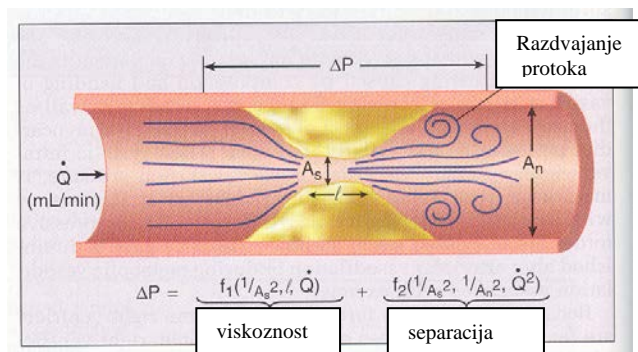
5.3. Rezolucija elevacije ST-segmenta i Kreatin kinaza

Rezolucija ST-segmenta, maksimalne vrednosti CK, CK MB i Troponin kod bolesnika sa STEMI, predstavljaju surogat reperfuzije. Služe kao prediktori kliničkog ishoda, u korelaciji sa stopom razvijanja srčane isuficijencije i mortaliteta. Što su veće vrednosti enzima i manja rezolucija ST-segmenta to je veća zona zahvaćena infarktoma. Sve studije koje se bave problematikom infarkta miokarda i prognoze u svojim ispitivanjima obavezno uključuju uzimanje uzoraka krvi za određivanje enzima, gde se prati njihova maksimalna vrednost. Elektrokardiografska rezolucija ST-segmenta posle reperfuzione terapije, primarne PKI, je vezivana za klinički ishod i oporavak funkcije leve komore. Smatra se standardnom merom mikrovaskularne reperfuzije (151). U studiji Brodie i sar. (102) ispitivao je elevaciju ST-segmenta $>2\text{mm}$ u dva susedna odvoda ili samo jednom odvodu, na 1005 bolesnika, pre primarne PKI i 4 sata nakon završene intervencije. Klinički period praćenja trajao je u proseku 6.2 godine. Posmatrano je da li je stepen rezolucije vezan za stopu morbiditeta i mortaliteta. Rezoluciju ST-segmenta merio je na dva načina: 1) $>70\%$ - kompletna, 30-70% - parcijalna, $<30\%$ - nekompletna; 2) $<1\text{mm}$ - kompletna, 1-2mm - parcijalna, $>2\text{mm}$ nekompletna. Pronašao je da je nekompletna i delom parcijalna rezolucija bila udružena sa višom stopom intrahospitalnog mortaliteta, reinfarktima, većom vrednosti maksimalnog CK i lošijom funkcijom leve komore. Rezolucija ST-segmenta pokazala se u ovoj studiji, obzirom na dužinu

praćenja, i sa dugogodišnjim preživljavanjem. Poredeći razne načine merenja rezolucije ST-segmenta, najefikasnijim za predikciju pokazalo se merenje rezolucije u jednom odvodu. Zaključak studije bio je da rezolucija ST-segmenta može biti snažan prediktor veličine infarktne zone kao i oporavka funkcije leve komore i stope mortaliteta. U našoj studiji mi smo poredili rezoluciju ST-segmenta u odnosu na EKG snimak neposredno pre intervencije. Razmak između prvog i drugog snimka bio je samo 60 minuta, što je najverovatnije razlog ne postojanja statistički značajne razlike u rezoluciji ST-segmenta između grupa, iako je tendencija veće rezolucije ipak postojala kod bolesnika u Nikorandil grupi. Sve veće studije koje su se bavile ovom problematikom imale su veći razmak između baznog i EKG-a po završetku intervencije. U Nikorandil grupi u odnosu na Kontrolnu maksimalne vrednosti kreatin kinaze bile su niže u proseku za 400-800U/l. Prediktori vrednosti bili su Nikorandil i vrednost IMR-a.

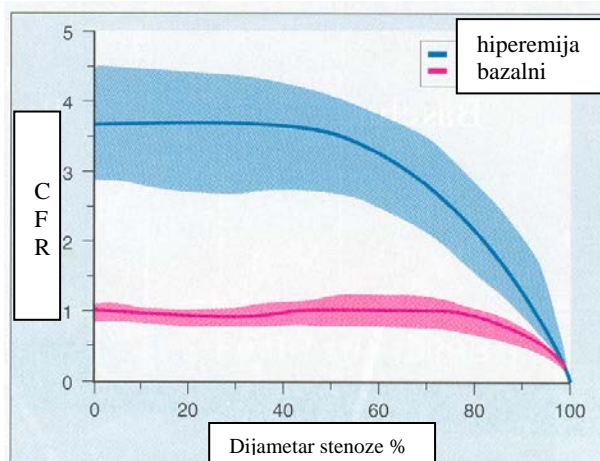
5.4. Transtorakalna koronarna rezerva protoka, korelacija sa ejectionom frakcijom i indeksom segmentne pokretljivosti zida leve komore

Koncept koronarne rezerve protoka je prvi put eksperimentalno uveo Lance K. Gould (41). Normalno, koronarni protok se može povećati tri do šest puta da bi zadovoljio povećane potrebe miokarda za kiseonikom. Ovo sa dešava zahvaljujući vazodilataciji arteriolarnog korita, koja smanjuje vaskularnu rezistencu, povećavajući na taj način koronarni protok. Za bilo koji nivo koronarnog protoka, najznačajniji faktor koji određuje rezistenciju stenozе je minimalni dijametar stenozе. Po pojednostavljenoj Bernoulli-jevoj formuli dinamike fluida (predstavljeno shematski na Slici 28) pad pritiska preko mesta stenozе je obrnuto proporcionalan četvrtom stepenu dijametra suženja.



Slika 28. Shematizovana slika Bernoulli-jeve jednačine

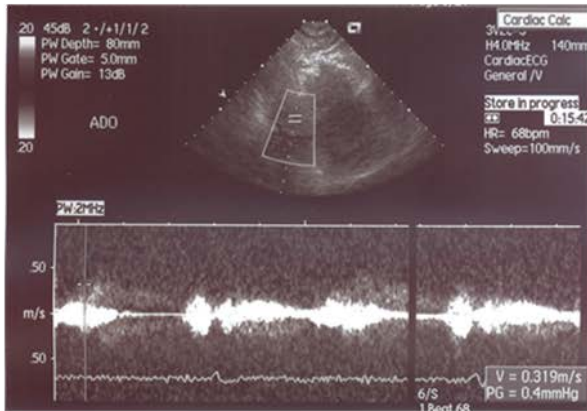
Kao posledica ovoga zakona, male promene dijametra stenozе (u slučaju vazokonstrikcije ili tranzitne tromboze) mogu imati veliki hemodinamski efekat. Što se tiče dužine lezije, kod većine stenozа dužina lezije ima umereni hemodinamski efekat. Međutim, u slučaju dugačkih lezija dolazi do velike turbulencije i gubitka kinetičke energije, a samim tim i velikog pada pritiska preko stenozе. Takođe, uticaj više stenozа na koronarnoj arteriji ne zavisi samo od dominantne i najveće stenozе, već one imaju zbirni učinak (41). Fiziološki efekti koronarne stenozе takođe zavise od stepena kompenzatorne vazodilatacije distalne mikrocirkulacije u prisustvu stenozе. Ovaj efekat autoregulacije je predstavljen na poznatom odnosu dijametra stenozе i koronarne rezerve protoka (Slika 29) Lanca Gould-a (33).



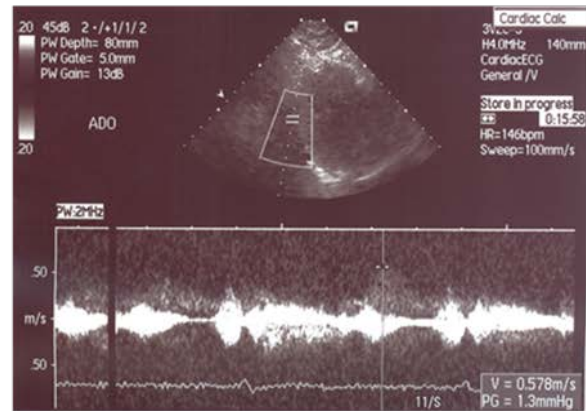
Slika 29. Odnos koronarne stenozе i koronarne rezerve protoka

Na koronarni protok u miru, blage i srednje značajne stenozе nemaju uticaja zahvaljujući kompenzatornoj vazodilataciji. Praktično, koronarni protok u miru je očuvan sve do suženja koronarne arterije od 85-90%. Međutim, maksimalni koronarni protok pod uslovima hiperemije počinje da pada kada koronarna stenozа dostigne 45-60%. Sposobnost koronarne cirkulacije da poveća protok kao odgovor na hiperemijski stimulus predstavlja koronarnu rezervu protoka, i ona se praktično gubi kod stenozа većih od 90%. Takođe, postoji faktori koji dovode do smanjenja koronarne rezerve protoka i u odsustvu epikardijalne stenozе i u njih spadaju faktori koji utiču na mikrocirkulaciju: abnormalna vaskularna reaktivnost, abnormalni miokardni metabolizam, abnormalna senzitivnost prema vazoaktivnim supstancama, koronarni vazospazam, infarkt miokarda, hipertrofija miokarda, vaskulitis, dijabetes i rekurentna miokardna ishemija

(152). Objašnjenje leži u postojanju prostorne heterogenosti koronarne rezerve protoka kroz miokardni zid. Prema Hoffman-u (153), najviša koronarna rezerva protoka se može izmeriti u subepikardu. Zahvaljujući većoj rezistenciji u sitnim transmuralnim krvnim sudovima, kao i uticaju endijastolnog pritiska u levoj komori i delovanju kompresivnih sila, koronarna rezerva protoka je značajno manja u subendokardu u odnosu na epikard. Zahvaljujući ovakvoj transmuralnoj distribuciji koronarnog protoka, koronarna rezerva protoka se prvo smanjuje u subendokardu koji je zato i najosetljiviji na ishemiju. Donja granica autoregulacije koronarnog protoka u subendokardu se pomera ka višim vrednostima koronarnog perfuzionog pritiska u endokardu (55-65mmHg) u porednjenju sa perfuzionim pritiskom u epikardu (30-40mmHg) (154). Koronarna rezerva protoka predstavlja odnos maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka. Koronarna rezerva protoka uzima u obzir sposobnost dva segmenta koronarne cirkulacije (rezistencije epikardijalne arterije i mikrovaskularne rezistencije) da dostignu maksimalni protok.



V(baseline)=0.32m/s

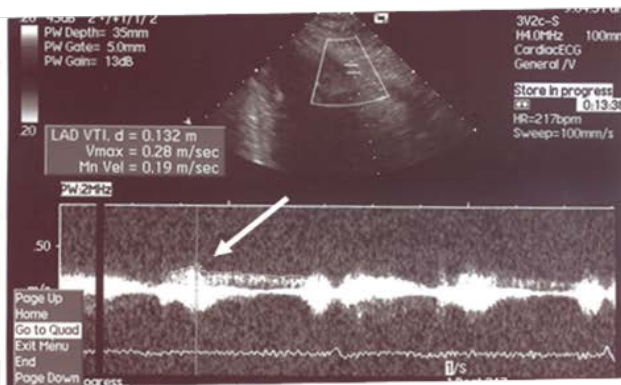


V(hyperemia)=0.58m/s

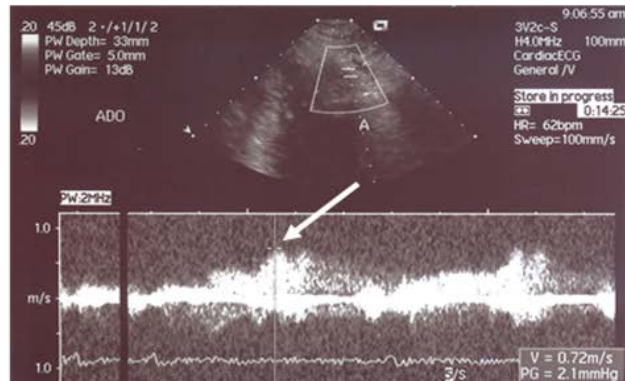
CFR-1.84

intravenous administration of adenosine (140 μg/kg/min)

30a



V(baseline)=0.28m/s



V(hyperemia)=0.72m/s

CFR-2.6

30b

Slika 30.a,b Prikaz koronarne rezerve protoka dobijene transtorakalnom Doppler metodom

Merenja koronarnog protoka se vrše u bazalnim uslovima i pri izazvanoj maksimalnoj hiperemiji a izračunavanje koronarne rezerve protoka sa radi na kraju procedure odnosno testa. Kao vrednost se uzima srednja vrednost merenja Doppler-ovog signala iz tri uzastopna ciklusa i to maksimalnog dijastolnog protoka u miru i pri hiperemiji (Slika 30). Koronarna rezerva protoka se računa kao odnos hiperemičnog i bazalnog dijastolnog protoka. Za merenja se ne koristi vremenski integral brzine, jer ne daje pouzdane rezultate s obzirom da hiperemija uzrokuje

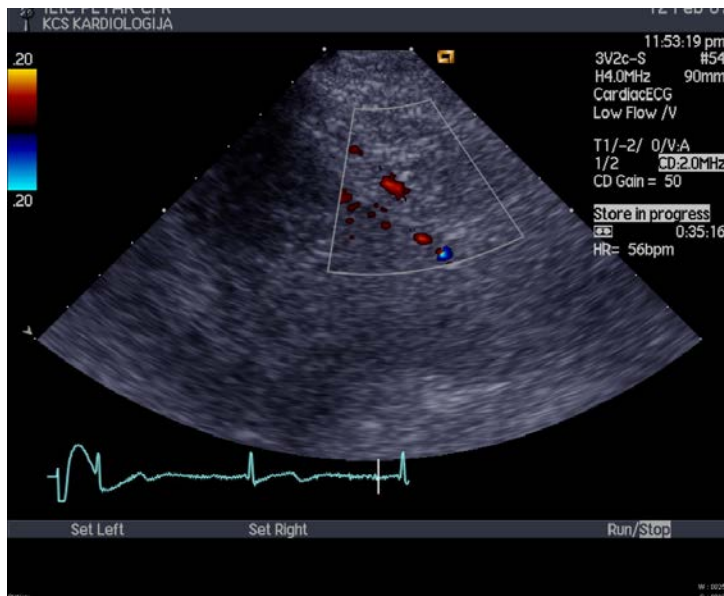
povećanje srčane frekvence koja dovodi do smanjenja RR intervala i tako smanjuje površinu ispod označenog signala, što dovodi do potcenjivanja stvarne koronarne rezerve protoka. Pri merenju koronarne rezerve protoka treba uzeti u obzir i njene specifičnost i ograničenja odnosno činjenice: da je ona nespecifična za leziju, uzima u obzir epikardijalnu stenozu i mikrocirkulaciju i da na nju utiču različiti faktori koji utiču na bazalni koronarni protok (poznati uticaj krvnog pritiska, srčane frekvencije, kontraktilnosti, hipertrofije i mikrovaskularne bolesti). Kao što je već napomenuto, koronarna rezerva protoka je poremećena u različitim kardiovaskularnim obolejima koja ne zahvataju epikardne arterije već mikrocirkulaciju i ona su prikazana na Tabeli 17.

Tabela 17. Bolesti koje utiču na smanjenje CFR.

Stanja u kojima je smanjena koronarna rezerva protoka
1. Koronarna stenozu $\geq 70\%$ dijametra stenozu
2. Kongestivna srčana insuficijencija
3. Dilatativna i hiperterofična kardiomiopatija
4. Obolenja mikrocirkulacije: Dijabetes melitus, hiperholesterolemija, hipertenzivan bolest srca, Sindrom X.

Za pravilnu procenu koronarnog protoka potrebno je ispuniti i neke praktične preduslove a to su: poznavanje standardne tehnike ehokardiografskog pregleda, poznavanje modifikovanih preseka, poznavanje koronarne anatomije, iskustvo i strpljenje. Dodatni tehnički problemi su još usklađivanje paralelne usmerenosti Doppler signala sa projekcijom koronarne arterije, i pomeranje grudnog koša usled hiperpneje. Potrebno je takođe poznavati strukture koje mogu imitirati koronarni protok a to su: perikardna tečnost, torakalne arterije i vene. One se mogu razlikovati od koronarnih arterija prema specifičnom Doppler signalu. Kao i kod drugih tehnika i ovde je za učenje potrebno vreme koje obuhvata samostalno urađenih 50-70 CFR studija. Različiti parametri se mogu meriti iz Doppler signala. pored maksimalnog dijastolnog protoka može se meriti sistolni protok, vremenski integrali, srednje brzine protoka kao i deceleraciona vremena (155). Ipak kao najvažniji parametar se izdvaja maksimalna brzina dijastolnog protoka, jer to je ne samo najjednostavniji parametar koji se može izmeriti i koji se najjednostavnije može dobiti, već je i najreproducibilniji. Signal koronarnog protoka je prvi put registrovan u levoj

descendentnoj koronarnoj arteriji transezofagealnom ehokardiografijom sa odličnim dijagnostičkim rezultatima, (156,157). Kasniji tehnološki razvoj ehokardiografskih aparata je omogućio potpuno neinvazivno transtorakalno ispitivanje koronarnog protoka u medijalnom i distalnom delu prednje descendentne koronarne arterije, za razliku od transezofagealnog ispitivanja pri kome je dostupan samo proksimalni deo ove arterije kao i desne koronarne arterije. Ovaj tehnološki napredak obuhvata postojanje „second harmonic“ vizualizacione tehnike, koja omogućuje bolju definiciju malih struktura kao što je koronarna aretrijska, kao i razvoj visoko-frekventnih sonde do 8 MHz, koje omogućavaju bolju rezoluciju slika koje su na maloj udaljenosti od sonde, slika 31. Mogućnost davanja kontrastnog sredstva takodje poboljšava signal i povećava izvodljivost metode.



Slika 31. Prikaz koronarnog protoka u LAD

Procena koronarnog protoka je tačna ukoliko se krvni sud posmatra kao provodnik čiji se prečnik ne menja tokom davanja infuzije. Ovo je slučaj u toku davanja dipiridamola, ali ne važi i za dobutamin, koji delovanjem preko alfa receptora kod zdravih arterija izaziva povećanje njihovog dijametra za 20% a kod obolelih arterija smanjenje dijametra za 10%, (158,159). Zato su vazodilatatori kao dipiridamol i adenzin idealni za merenje koronarnog protoka, pored toga i zato što smanjuju uticaj faktora koji utiču na kvalitet slike. Jedan od nedostataka metode merenja koronarnog protoka je činjenica da ovim merenjem ne možemo odvojiti postojanje

makrovaskularne od mikrovaskularne bolesti, (160). Sa patofiziološkog gledišta poremećaj pokretljivosti zida leve komore je izazvan postojanjem ishemije, dok koronarna rezerva protoka može biti smanjena i u odsustvu indukovane ishemije. S druge strane izazvani poremećaj pokretljivosti zida je ponekad teško analizirati, što je slučaj kod postojanja prethodnog infarkta miokarda, kad je veoma teško definisati postojanje pogoršanja pokretljivosti u infarktnom području. Upravo je ova problematika i ovakva grupa pacijenata obradjena u ovoj disertaciji. Nasuprot tome, koronarnu rezervu protoka je nekada teško dobiti, ali je zato neverovatno laka kvantifikacija i interpretacija Doppler-ovog signala.

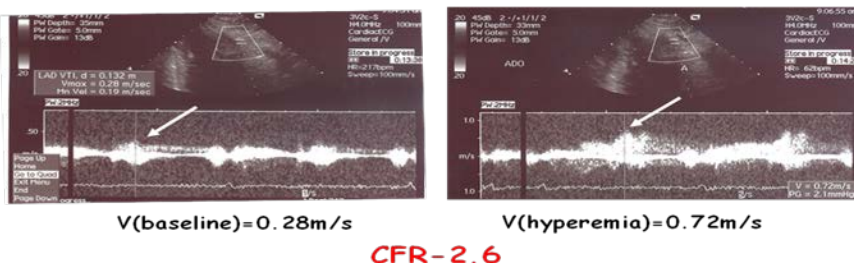
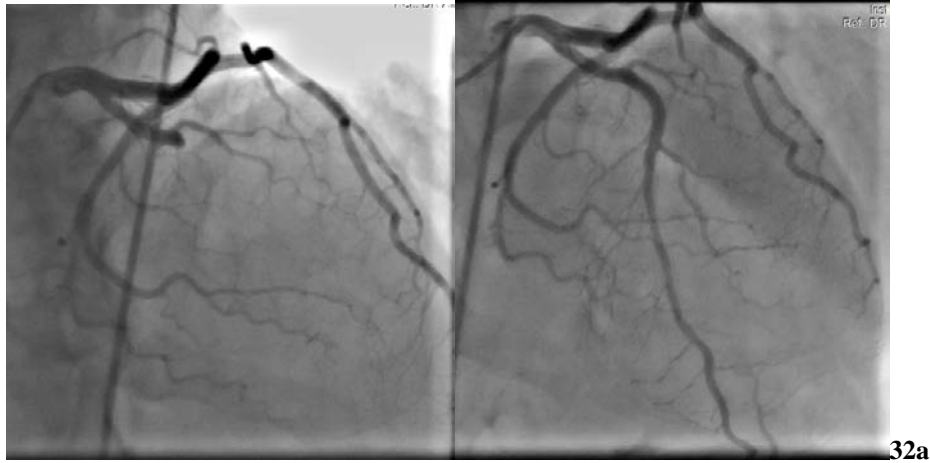
Pri interpretaciji, poremećaj regionalne pokretljivosti zida levekomore ima veću pozitivnu prediktivnu vrednost za postojanje koronarne stenozе, dok normalna koronarna rezerva protoka ima veću negativnu prediktivnu vrednost. Prema tome poremećaj regionalne pokretljivosti zida leve komore ukazuje na postojanje koronarne bolesti, dok je normalna koronarna rezerva protoka isključuje, (161, 162). Pored toga, za razliku od izazivanja poremećaja regionalne kontraktilnosti, na koronarnu rezervu protoka ne utiče ili utiče u maloj meri konkomitantna medikamentna terapija (163). Na ovaj način merenje koronarne rezerve protoka pomaže u otkrivanju pacijenata sa promenama na koronarnim arterijama. Bazalni miokardni protok u infarktним regijama miokarda je viši u odnosu na miokardne regije koje nisu zahvaćene infarktom(164), što je posledica disfunkcije mikrocirkulacije i povećanja mikrovaskularnog otpora, dok hiperemijski miokardni protok ostaje smanjen u infarktним zonama i nekoliko meseci posle infarkta miokarda(165). Clayes i sar.(166) su pokazali da je koronarna rezerva protoka za iste veličine stenozе manja u infarktним zonama u odnosu na one bez infarkta miokarda, kako pre tako i posle koronarne intervencije. U mehanizme koji su odgovorni za ovo smanjenje hiperemijskog protoka spadaju: smanjena potrošnja kiseonika u rezidualnom (delimično nekrotičnom) miokardu, neadekvatna konstrikcija epikardijalnih i rezistentnih delova koronarne arterije distalno od mesta tromboze, »ošamućenost« distalne mikrocirkulacije i parcijalna obliteracija mikrocirkulacije(167). U principu i u kontekstu merenja rezerve protoka, postoje 2 važne razlike između regije sa i bez infarkta miokarda: 1) miokardna masa, koja zavisi od koronarne arterije sa stenozom, je manja i pored toga što je referentni dijametar isti, i 2) disfunkcija mikrocirkulacije može zamagliti maksimalni hiperemijski odgovor. Kliničke studije su pokazale da je koronarna rezerva protoka manja od 2.0 povezana sa znacima miokardne ishemije na perfuzionoj scintigrafiji (168), dok su vrednosti koronarne rezerve protoka kod zdravih ljudi bez znakova

ateroskleroze putem transtorakalnog ultrazvuka veće od 3.0 (169,170). Sa prognostičke strane, pacijenti sa koronarnom stenozom, kod kojih je odložena intervencija jer je koronarna rezerva protoka bila veća od 2.0, su imali povoljan ishod u srednjoročnom vremenu praćenja (171). Isti rezultati su dobijeni i za prognostičku vrednost $CFR \geq 2$ dobijenu transtorakalnom ehokardiografijom kod postojanja intermedijarne stenozе (172). Situacija sa merenjem rezerve protoka posle infarkta miokarda je daleko složenija, s obzirom na različit stepen postojanje oštećenja mikrocirkulacije i različit stepen oštećenja miokarda sa smanjenjem perfuzionog polja. Uopšteno vrednost $CFR \geq 2$ smatra se normalnim presekom vrednosti u većini kliničkih stanja. CFR može biti smanjen u akutnoj fazi IM uprkos ranoj i uspešnoj reperfuziji. Ovo smanjenje rezerve koronarnog protoka posledica je oštećenja na nivou mikrocirkulacije. U fazi oporavka tkiva miokarda nakon AIM, rezerve koronarnog protoka relektuje oštećenje mikrocirkulacije vezano za veličinu infarktne zone više nego za oštećenje mikrocirkulacije i »ošamućenost« (stunning) miokarda. Oporavak mikrovaskularne funkcije je dinamičan proces koji traje 24-48 sati. Zato rano nadjena vrednost $CFR < 2$ ne mora obavezno značiti i lošu prognozu. CFR tokom adenozinom izazvane hiperemije i dijastolno vreme decelracije daju prognostičke informacije uz kliničke i ehokardiografske podatke o veličini infarktne zone i prognozi oporavka miokarda (173,174). Bitno je naglasiti da je veličina infarktne zone u dobroj korelaciji sa ehokardiografskim parametrima kao što su EF i WMSI i vezani su za prognozu oporavka tj. Predikciju morbiditeta i mortaliteta nakon IM (175). U našem radu transtorakalnu rezervu koronarnog protoka, ejectionu frakciju i indeks pokretljivosti zida leve komore merili smo bolesnicima obe gupe da i 3 meseca nakon primarne PKI. Statistički značajnu razliku medju grupama imali smo i neposredno i nakon perioda praćenja od 3 meseca. Postojala je korelacija IMR i indeksa pokretljivosti zida leve komore. Prediktori ovih vrednosti bili su nikorandil, maksimalna vrednost CK, maksimalna ST-segment elevacija pre primarne PKI.

5.5.Administracija Nikorandila i vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije

Nikorandil je nikotinamid ester sa dvojnim mehanizmom delovanja, aktivira ATP-senzitivne kalijumove kanale i ima vazodilatatorni efekat. Selektivnom aktivacijom K-ATP kanala na nivou sarkoleme i mitohondrija, blokirajući permeabilnost mitohondrijalnih pora na membrani, indukuje koronarnu i perifernu vazodilataciju što vodi posledičnom smanjenju preloada i

afterloada. Uloga K-ATP kanala u prekondicioniranju kod ishemije pokazuje da nikorandil može imati i kardioprotektivni efekat. Nikorandil smanjuje koronarnu mikrovaskularnu rezistenciju (između ostalog). Koronarna vaskularna rezistencija meri se ideksom mirovaskularne rezistencije. Merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije je specifično za mikrocirkulaciju. Sa interventne tačke gledišta, indeks mikrovaskularne rezistencije određuje stepen oštećenja mikrocirkulacije posle uspešne revaskularizacije. Na taj način, merenje pritisaka putem merenje brzine protoka (Doppler koronarna žica) i putem termodilucije, nam pružaju komplementarne podatke o tome koliko mikrovaskularna bolest doprinose pojavi miokardne ishemije. Dakle, indeks mikrovaskularne rezistencije je fiziološki parametar izbora o tome koliko će pacijent imati koristi od revaskularizacije, a za određivanje da li i koju optimalnu terapiju je neophodno dalje primeniti kod ovih bolesnika. Na slici 32 imamo primer bolesnika sa akutnim infarktom prednjeg zida, sa prikazom angiografije na kojoj se levo vidi okluzija prednje descendente arterije trombom i desno se vidi uspešna angiografska reperfuzija. Ispod je prikaz merenja indeksa mikrovaskularne rezistencije nakon administracije nikorandila i najniža slika predstavlja merenu rezervu koronarnog protoka dan nakon intervencije.



Slika 32. a,b,c Bolesnik iz Nikorandil grupe (angiogram, IMR, CFR)

Ono na čemu je insistirano u nekoliko aspekata ovoga rada, počev od koncepta rada i hipoteze, o značaju administracije Nikorandila i merenja indeksa mikrovaskularne rezistencije, pronadjeno je da Nikorandil ima sve uslove da se nazove kardioprotektivnim lekom a indeks mikrovaskularne rezistencije ima ne samo dijagnostičku već i prognostičku vrednost.

Praksa je pokazala je da uprkos brznoj i uspešnoj revaskularizaciji u akutnom infarktu kod svih bolesnika oporavak nije isti. Iako su razlozi za ovo mnogobrojni, najveći uzrok je oštećenje mikrovaskularne cirkulacije. Zaključak za primenu Nikorandila i merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije je sledeći: » **Primenom Nikorandila može se smanjiti stepen oštećenja mikrovaskularne disfunkcije, samim tim i bolji oporavak funkcije leve komore a merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije može biti idealna metoda za procenu miokardne ishemije kod bolesnika sa STEMI i njihovo dalje lečenje**«.

5.6.Ograničenje studije

Studija je izvedena kao randomizovana na grupi pacijenata sa prvim infarktom miokarda, a na osnovu broja potrebnih pacijenata određenih na osnovu statističke analize računanja potrebnih jedinica posmatranja («sample size calculation»). Sa druge strane, radi se o grupi konsekutivnih pacijenata koji su ispunjavali uslove za ulazak u studiju, dakle pacijenata koji nisu selekcionisani po nekom drugom kriterijumu, osim ukoliko nisu želeli na učestvuju u studiji. Osnova studije, koja podrazumeva perkutanu koronarnu intervenciju, funkcionalnu evaluaciju odmah nakon angioplastike, invazivno fiziološko merenje odmah posle intervencije, i praćenje pacijenta, je ispunjeno kod svih pacijenata. Najdelikatniji i najkritičniji korak u merenju indeksa mikrovaskularne rezistencije predstavlja adekvatna vazodilatacija koja se postiže primenom intrakoronarno adenzina, intravenski adenzina ili intrakoronarno papaverina. U ovom radu je korišćena primena intrakoronarno papaverina s obzirom da je primena ovog agensa u našim uslovima bila ekonomski najpovoljnija, a sa kliničke strane potpuno opravdana(177). De Bruyne i sar.(178) su kod 21 pacijenta izazivali sukcesivno vazodilataciju sa papaverinom, adenzinom intrakoronarno, adenzin-trifosfatom intrakoronarno, kontrastnim medijem joheksolom i na kraju adenzinom intravenski prvo kroz antekubitalnu venu a potom kroz femoralnu venu. Međutim, jedino se tokom davanja intrakoronarno papaverina, kao i intravenskog adenzina, mogla postići konstantna hiperemija (plato), koja je trajala 22 ± 7 sekundi, a koja je počinjala 23 ± 5 sekundi od davanja papaverina. Upravo je ova činjenica i iskorišćena za evaluaciju koronarne rezerve protoka tokom intrakoronarnog davanja papaverina, s obzirom da je za merenje koronarne rezerve protoka ovom metodom potrebno sukcesivno davanje 3 bolusa intrakoronarno fiziološkog rastvora, za šta je potrebno oko 20 do 30 sekundi. Odnosno, bolusi fiziološkog rastvora su dati posle oko 30 sekundi kada je dostignuta plato faza vazodilatacije pokazana

konstatnim najmanjim vrednostima frakcije rezerve protoka. U slučaju kada su se vrednosti tranzitnog vremena protoka razlikovale više od 20-30% (što je mogla biti posledica merenja van plato-maksimalne faze intrakoronarnog efekta papaverina), uzimane su najmanje vrednosti tranzitnog vremena protoka koje su fiziološki i logički povezane sa maksimalnom vazodilatacijom kada je tranzitno vreme kraće. Ove male korekcije su sa patofiziološke strane bile potpuno logičke i opravdane. U celini, najveći problem merenja koronarne rezerve protoka predstavlja pojava, kod određenih pacijenata, izuzetno brzih tranzitnih vremena protoka u miru (korespondetno bazalnom protoku u miru) koji onemogućavaju adekvatno merenje koronarne rezerve protoka (postaje lažno manji). Ni kod jednog pacijenta nismo imali bilo kakve komplikacije vezane za plasiranje i manipulaciju koronarne žice. Studija je imala relativno mali broj bolesnika, što je u velikoj meri limitiralo ispoljavanje efekata nikorandila, ali zbog njegove visoke cene i činjenice da se za parenteralnu primenu proizvodi samo u Japanu bila je nepremostiva prepreka. Period praćenja je limitiran na 3 meseca, što je možda nije dovoljno. U Kontrolnoj grupi nisu ponovljena invazivna fiziološka merenja nakon davanja placebo. Dodatno ova grupa pacijenata imala je manja oštećenja mikrocirkulacije samim tim pravi klinički efekti nikorandila nisu mogla doći do izražaja. Kod bolesnika u kontrolnoj grupi, iako ne statistički značajno od pojave bola do dolaska u salu za kateterizaciju, prošlo je nešto više vremena u odnosu na bolesnike u Nikorandil grupi, što je moglo uticati na veličini infarkta kod ovih bolesnika. Efekat nikorandila na merenja CFR, EF i IMR ne može se jasno odvojiti zbog evidentnog kasnijeg dolaska. Ipak efekti nikorandila u tretiranoj grupi više su nego očigledni. Ovo je bila prva primena nikorandila ne samo u našem centru i regionu već i šire. Do sada su ovakve studije radjene samo u Japanu.

5.7. Mediko-ekonomski značaj merenja indeksa mikrovaskularne rezistencije

Iako ne spada u uži domen našega rada, mediko-ekonomska analiza zaokružuje vrednost metode, posebno u slučaju limitiranih sredstava u zdravstvu. Radovi koji su pokazali kardioprotektivnu ulogu Nikorandila kod bolesnika sa STEMI i dijagnostičku i prognostičku vrednost merenja Indeksa mikrovaskularne rezistencije neposredno posle pPKI što omogućava kod bolesnika kod kojih je neophodno agresivnija terapija u cilju boljeg oporavka funkcije leve komore, što znači i smanjenje morbiditeta, mortaliteta, vremena hospitalizacije kao i bolničkih troškova. Naša studija uprkos činjenici da se sastoji od relativno malog broja bolesnika, sa akutnim infarktom

miokarda i elevacijom ST-segmenta, angiografski sa TIMI 0-1 protokom i uradjenom pPKI, pokazala je da Nikorandil značajno dovodi do smanjenja indeksa mikrovaskularne rezistencije, poboljšanja mikrovaskularne funkcije i samim tim funkcije leve komore. Za očekivati je da bi studija na većem broju bolesnika sa većom sigurnošću potvrdila teoriju da Nikorandil dovodi do smanjenja mikrovaskularne disfunkcije, samim tim do nižih vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije i na kraju očuvanju funkcije leve komore.

6 .Zaključci

U skladu sa ciljevima studije, naši zaključci su sledeći:

1. U ovom radu prvi put je u našem regionu korišćen Nikorandil u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST-segmenta. Efekat nikorandila na očuvanje/stepen oštećenja mikrovaskularne funkcije kontrolisan je merenjem Indeksa mikrovaskularne rezistencije. Statistički smo dokazali da nije bilo značajne razlike izmedju dobijenih bazalnih vrednosti IMR-a kod bolesnika obe grupe. Indeks mikrovaskularne rezistencije bio je meren kod bolesnika u Nikorandil grupi pre i nakon administracije nikorandila. Statistički je postojala značajna razlika izmedju prvog i drugog merenja, tj. posle administracije nikorandila, 14 ± 5.2 mmHg (raspon 5.94-24.36mmHg) u odnosu na 9.9 ± 3.7 mmHg (raspon 4.70-17.98mmHg), $p < 0.001$. Svojim poznatim efektima sa dvojnim mehanizmom delovanja, selektivnom aktivacijom K-ATP kanala na nivou sarkoleme i mitohondrija, blokadom permeabilnost mitohondrijalnih pora na membrani, indukujući koronarnu i perifernu vazodilataciju što je vodilo posledičnom smanjenju preloada i afterloada, smanjući volumen leve komore, koronarnu vaskularnu rezistenciju, srednji arterijski pritisak. Jedini univarijantni prediktor finalne vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije bio je samo Nikorandil. Šta možemo zaključiti iz ovog je da Nikorandil sa svim svojim karakteristikama i efektom koji pravi na mikrovaskularnu rezistenciju, samim tim i IMR može imati kardioprotektivnu ulogu.
2. Kao što je ranije navedeno bazalne vrednosti Indeksa mikrovaskularne rezistencije kod bolesnika u obe grupe statistički se nisu razlikovale. Administracija Nikorandila dovela je do statistički značajnog smanjenja Indeksa mikrovaskularne rezistencije izmedju

bolesnika u Nikorandil grupi pre i nakon administracije nikorandila, $p < 0.001$. Nakon administracije nikorandila dolazi do smanjenja indeksa mikrovaskularne rezistencije na 9.9 ± 3.7 u odnosu na 14.00 ± 5.2 . Srednja vrednost smanjenja indeksa mikrovaskularne rezistencije bila je prosečno 4.01 ± 4.58 jedinica, što nije bilo 7.5 jedinica razlike tj. smanjenje u korist primene nikorandila izmedju grupa koje smo dobili na osnovu kalkulacije dovoljnog broja uzoraka za ovo ispitivanje, ali obzirom da je uzorak računat na osnovu rada kod bolesnika sa stabilnom anginom, a naši bolesnici su sa akutnim infarktom miokarda uzeli smo da je dobijena razlika dovoljna. Ovi podaci nam ukazuju da: 1) primena Nikorandila dovodi do smanjenja vaskularne rezistencije i manjeg IMR-a.; 2) Niže vrednosti IMR-a govore u prilog manjeg stepena oštećenja mikrovaskularne funkcije, tj. njene manje disfunkcije.

3. Praćenjem stepena rezolucije ST-segmenta u odnosu na maksimalnu ST elevaciju, nakon isteka 60 minuta od završetka intervencije, na ponovljenim EKG snimcima kod bolesnika u Nikorandil grupi rezolucija ST-segmenta bila je 5.3 ± 3.2 mm, a u Kontrolnoj grupi 4.4 ± 2.3 mm, $p = 0.205$. Nismo našli statistički značajnu razliku, iako se kod bolesnika u Nikorandil grupi vidi veća tendencija rezolucije ST-segmenta u poredjenju sa bolesnicima u Kontrolnoj grupi. Da smo ostavili veći razmak izmedju snimanja EKG-a kao što je radjeno u drugim studijama moguće je da bi i rezolucija ST-segmenta bila statistički značajna. Ipak i sa ovim vremenskim intervalom procene rezolucije ST-segmenta dobili smo da je samo jedan bolesnik iz Nikorandil grupe imao nepotpuno rezoluciju spram pet bolesnika u Kontrolnoj grupi. Ono što smo mogli da zaključimo je da veća rezolucija ST-segmenta znači manju zona zahvaćenu infarktom i obrnuto, povezana je sa kliničkim ishodom i oporavkom funkcije leve komore.
4. Maksimalne vrednosti CK kod bolesnika u Nikorandil grupi bili su 1778 ± 1108 , a u Kontrolnoj grupi 2152 ± 1822 , $p = 0.325$, nema statistički značajne razlike. Linearnom regresivnom analizom vidi se da nije postojala značajna linearna povezanost izmedju indeksa mikrovaskularne rezistencije i Kreatin Kinaze. U Nikorandil grupi $B = -38.495$ dok je $p = 0.48$, u Kontrolnoj grupi $B = -1.927$ a $p = 0.905$, $r^2 = 0.017$. Ipak su maksimalne vrednosti CK bile nešto manje kod bolesnika u Nikorandil grupi, mera povezanosti 17%.
5. Administracija Nikorandila i niže vrednosti IMR-a dovele su do srednjih vrednosti koronarne rezerve protoka dan posle primarne PKI kod bolesnika u Nikorandil grupi

2.69±0.38 (raspon 2.27-3.5), u Kontrolnoj grupi 2.03±0.41 (raspon 1.05-2.92). Razlika u vrednostima izmedju grupa bila je statistički značajna $p < 0.001$. Multivarijantni prediktori bili su Nikorandili i maksimalna vrednost CK. Srednje vrednosti koronarne rezerve protoka 3 meseca posle primarne PKI kod bolesnika u Nikorandil grupi bile su 2.92±0.54 (raspon 2.4-4.6), u Kontrolnoj grupi 2.46±0.36 (raspon 2.0-3.0). Razlika u vrednostima izmedju grupa bila je statistički značajna $p < 0.001$. Multivarijantni prediktori bili su Nikorandili i administracija GPIIb/III/a. Regresivna linearna analiza je pokazala da nije postojala značajna linearna povezanost izmedju indeksa mikrovaskularne rezistencije i koronarne rezerve protoka radjene transtorakalnim putem dan nakon primarne PKI u Nikorandil grupi, $B = -0.035$ a $p = 0.054$ i $r^2 = 0.118$, kao ni u periodu praćenja od 3 meseca $B = -0.034$ a $p = 0.200$, $r^2 = 0.054$. U Kontrolnoj grupi neposredno nakon primarne PKI postoji značajna negativna linearna povezanost $B = -0.008$ dok je $p = 0.023$ i $r^2 = 0.161$, kao i nakon perioda praćenja od 3 meseca kada je $B = -0.006$ a $p = 0.023$ i $r^2 = 0.161$, isto postoji značajna negativna linearna povezanost. Ovi podaci nam ukazuju da je na CFR pored Nikorandila, uticaj imalo i vreme oporavka. Uradili smo i uticaj vremena nikorandila na oporavak Anova metodom za ponavljana merenja i dobili da je $r^2 = 1$, tj. da postoji mera povezanosti izmedju nikorandila, IMR i CFR-a. Možemo reći da nam ovo podaci ukazuju na to da Nikorandil, manja vrednost IMR govori u prilog veće vrednosti CFR-a, tj. da IMR ima prognostički efekat.

6. Rezultati dobijeni ehokardiografskim ispitivanjem očuvanosti globalne kontraktilnosti (ejekcione frakcije) leve komore kao i indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore ukazuju da je kod bolesnika u Nikorandil grupi očuvanost veća. Dobijene vrednosti ejakcione frakcije dan nakon pPKI u Nikorandil grupi su 56.6±6.6 (raspon 40-68) u Kontrolnoj grupi 47.4±8.0 (raspon 29-60), $p < 0.001$. Multivarijantni prediktori za ejakcionu frakciju bili su nikorandil, manja maksimalna vrednost, maksimalna elevacija ST segmenta pre primarne PKI, i starost. Dobijene vrednosti ejakcione frakcije 3 meseca nakon pPKI u Nikorandil grupi su 57.5±6.2 (raspon 43-68) u Kontrolnoj grupi 50.7±7.0 (raspon 35-62), $p < 0.001$. Multivarijantni prediktori ovakvog ishoda za ejakcionu frakciju bili su nikorandil, maksimalna vrednost CK, maksimalna ST elevacija pre primarne PKI i starost. Regresivna linearna analiza pokazala je da nije postojala značajna linearna povezanost izmedju indeksa mikrovaskularne rezistencije i ejakcione

frakcije dan nakon primarne PKI, kao ni nakon perioda praćenja od 3 meseca. U Nikorandil grupi neposredno nakon primarne PKI $B = -0.189$ dok je $p = 0.562$ a $r^2 = 0.011$, nakon 3 meseca $B = -0.247$, $p = 0.423$ a $r^2 = 0.023$. U Kontrolnoj grupi neposredno nakon primarna PKI $B = -0.097$, $p = 0.163$ a $r^2 = 0.064$, nakon 3 meseca $B = -0.114$, $p = 0.057$ a $r^2 = 0.115$. Dobijena vrednost Indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore dan nakon pPKI kod bolesnika u Nikorandil grupi bila je 1.138 ± 0.175 (raspon 1.000-1.875) a kod bolesnika u Kontrolnoj grupi 1.495 ± 0.265 (raspon 1.063-1.875), $p < 0.001$. Univarijantni prediktor očuvanosti segmentne pokretljivosti zida leve komore bio je nikorandil. Nakon 3 meseca praćenja indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore kod bolesnika u Nikorandil grupi bio je 1.138 ± 0.175 (raspon 1.000-1.312) a kod bolesnika u Kontrolnoj grupi 1.495 ± 0.265 (raspon 1.063-1.750), $p < 0.001$. Prediktor očuvanosti segmentne pokretljivosti zida leve komore bio je nikorandil. Što se tiče segmentne pokretljivosti zida leve komore vidi se da nije postojala značajna linearna povezanost između indeksa mikrovaskularne rezistencije dan nakon primarne PKI u Nikorandil grupi, $B = -0.013$ a $p = 0.138$ a $r^2 = 0.072$, dok u periodu praćenja od 3 meseca postoji negativna linearna povezanost, $B = -0.009$ a $p = 0.034$, $r^2 = 0.142$, . U Kontrolnoj grupi neposredno nakon primarne PKI postoji značajna pozitivna linearna povezanost $B = 0.005$ dok je $p = 0.024$, $r^2 = 0.159$ kao i nakon perioda praćenja od 3 meseca kada je $B = 0.005$ a $p = 0.023$, $r^2 = 0.16$ isto postoji značajna pozitivna linearna povezanost. Svi ovi rezultati dobijeni ehokardiografskim ispitivanjem dan nakon i 3 meseca nakon primarne PKI govore u prilog daljeg oporavka globalne kontraktilnosti (ejekcione frakcije) leve komore kao i indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore i ukazuju da je Nikorandil koji je uticao na smanjenje mikrovaskularne disfunkcije bio prediktor očuvanosti funkcije leve komore. Može se reći da nikorandil ima kardioprotektivnu ulogu kod bolesnika sa STEMI a da IMR ima prognostički značaj za oporavak funkcije leve komore.

7.Literatura

1. Božidar S. Đorđević, Vladimir I. Kanjuh i sar. Urođene srčane mane(poslediplomski udžbenik iz kardiologije).Insitut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika Beograd,1974.godine.
2. Bennett H.S.: The development of the blood supply to the heart in embrio pig. Amer. J. Anat,1936; 60:27-53.
3. Goldsmith J.B. and Butler H.W.: The development of the cardiac-coronary circulatory system. Amer. J. Anat,1937;60:185-20.
4. Abrikossoff A.: Aneurysma des linken Herzventrikels mit abnormer Abgangsstelle der linken Koronararterie von der Pulmonalis bei einem fünfmonatlichen Kinde. Virchows Archiv, 1911;203:413-420.
5. Hackensellner H.A.: Akzessorische Kranzgefässanlagen der arteria pulmonalis under 63 menschlichen embryonenserien mit einer grössten länge von 12 bis36 mm. Ztschr. Mikroskopischanat. Forsch. 1956;62:153.
6. Takayama Y, Costa KD, Cowell JW. Contribution of laminar myofiber architecture to load – dependent changes in mechanics of LV myocardium. Am J Heart Physiol 2002;282:H1510-H1520.
7. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. Cardiovasc Res 2000;47:658-687.
8. Zuker CZ, Ranganathan R: The path to specificity. Science 1999; 283:650-651.
9. Sutko JL, Publicover NG, Moss RL: An elastic link between lenght and active force production in myocardium. Circulation 2001;104:1585-7.
10. Knoll R, Hoshijima M, Hoffman HM, et al.. The cardial mechanical stretch sensor mashinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. Cell 2002;111:943-955.
11. Solaro RJ, Wolska BM, Westfall M. Regulatory proteins and diastolic relaxation. In Lorell BH, Grossman W (eds): Diastolic relaxation of the heart. Boston, Kluwer Academic Publisher. 1994;43-53.

12. Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: Proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res* 1998;83:471-80.
13. Gojković Bukarica Lj, Kažić T. Jonski kanali i kanalopatije. U: Kažić T, Ostojić M. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. 4. Izdanje, Beograd: Integra 2004;37-58.
14. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57:473-508.
15. Haider S, Grotessi A, Hall BA, Asheroff FM, Sansom MSP. Conformational dynamics of the ligand-binding domain of inward rectifier K channels as revealed by molecular dynamics simulation: toward an understanding of Kir channel gating. *Biophys J* 2005;88:3310-20.
16. Masser P, Hosoo Y, Goshima A et al. Glycine residues in potassium channel-like selectivity filters determine potassium selectivity in four-loop-pore-subunit HKT transporters from plants. *PNAS*. 2002;99:6428-33.
17. Hodgson DM, Zingman LV, Kane GC et al. Cellular remodeling in heart failure disrupts K channel-dependent stress tolerance. *EMBO J*. 2003;8:1732-42.
18. Kažić T, Gojković-Bukarica Lj. Ion channels and drug development focus on potassium channels and their modulators. *Medicine and Biology* 1999;1:23-30.
19. Jahangir A, Terzić A. K channel therapeutics at the bedside. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:99-112.
20. Protić D, Todorović Z, Gojković-Bukarica LJ. Kalijumovi kanali kao ciljno mesto za delovanje lekova u terapiji kardiovaskularnih oboljenja: 25 godina kasnije. *Sanamed* 2013;8(1):71-78.
21. Holmuhamedov EL, Jovanović S, Dzeja PP, Jovanović A, Terzić A. Mitochondrial ATP-sensitive K channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol*. 1998;275:1567-76.
22. Katz AM. *Physiology of the Heart* 2nd ed. New York: Raven Press;1992.
23. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-3193.

24. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, et al. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipryidmole. *Am J Physiol* 1989;256:H383-H390.
25. Pijls NHJ, de Bruyne B. The coronary circulation. U knjizi: Coronary pressure, second edition. Urednici: Pijls NHJ, de Bruyne B. Kluwer academic publishers, Dordrecht; 2000: 5-24.
26. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc* 1981;40:2037-2041.
27. Henquell L, Odoroff CL, Honig CR. Coronary intercapillary distance during growth: relation to pO_2 and aerobic capacity. *Am J Physiol* 1978;231:1852-1859.
28. Fung YC, Zveifach BW, Intaglietta M. Elastic environment of the capillary bed. *Circ Res* 1966;19:441-461.
29. Gerdes AM, Kasten FH. Morphometric study of endomyocardium and epimycocardium of the left ventricle in adult dogs. *Am J Anat* 1980;159:389-394.
30. Roberts JT, Weran JT. Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy. *Am Heart J* 1941;21:617-633.
31. Seaborn DC Jr, Gree DE. Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957;15:14-20.
32. Katz SA, Fiegl EO. Systole has little effect on diastolic blood flow. *Circ Res* 1988;62:443-451.
33. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
34. Folts JD, Gallagher K, Rowe GG. Hemodynamic effects of controlled degrees of coronary artery stenosis in short-term and long-term studies in dogs. *J Thorac Surg* 1977;73:722-727.
35. Gould KL, Kelly KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary angiography for determining pressure flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* 1982;66:1056-1061.

36. Pijls NHJ, Van Son JAM, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-1367.
37. De Bruyne B, Pijls NHJ, Paulus WJ, et al. Transtenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guidewire. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:119-126.
38. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurement in man. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89: 1013-1022.
39. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. *Circulation* 1996;94:1842-1849.
40. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
41. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48–55.
42. Gould KL. Interactions with the distal coronary vascular bed. In: *Coronary Artery Stenosis*. 2nd ed. New York, NY: Elsevier; 1999:45–53.
43. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184–187.
44. Sambuceti G, Marzilli M, Fedele S, et al. Paradoxical increase in microvascular resistance during tachycardia downstream from a severe stenosis in patients with coronary artery disease: reversal by angioplasty. *Circulation* 2001;103:2352–2360.
45. Chamuleau SAJ, Siebes M, Meuwissen M, et al. The association between coronary lesion severity and distal microvascular resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2194–H2200.
46. Marzilli M, Sambuceti G, Fedele S, et al. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:327–334.

47. Kern MJ, De Bruyne B, Pijls NHJ. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:613–620.
48. Aarnoudse W, van den Berg P, van de Vosse F, et al. Myocardial resistance assessed by guidewire-based pressure-temperature measurement: in vitro validation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:56–63.
49. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129–32.
50. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation* 2006; 113: 2054-61.
51. Yong AS, Ho M, Shah MG, et al. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:103–8.
52. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention* 2010;5:939–45.
53. Layland JJ, Whitbourn RJ, Burns AT, et al. The index of microvascular resistance identifies patients with periprocedural myocardial infarction in elective percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012;98:1492–7.
54. Layland J, Carrick D, McEntegart M, et al. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:231–6.
55. McGeoch R, Watkins S, Berry C, et al. The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:715–22.
56. Payne AR, Berry C, Doolin O, et al. Microvascular Resistance Predicts Myocardial Salvage and Infarct Characteristics in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002246.

57. Fearon WF, Shah M, Ng M et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:560-5.
58. Kitabata H, Kubo T, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kashiwagi M, Ozaki Y, Shiono Y, Shimamura K, Orii M, Hirata K, Tanaka A, Imanishi T, Akasaka T. Prognostic Value of Microvascular Resistance Index Immediately After Primary Percutaneous Coronary Intervention on Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused Anterior Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J A C C : Cardiovascular Interventions* 2013; 6:1046-54.
59. Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2013;127:2436–41.
60. Yong AS, Layland J, Fearon WF, et al. Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:53–8.
61. Layland J, MacIsaac AI, Burns AT, et al. When collateral supply is accounted for epicardial stenosis does not increase microvascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:97–102.
62. Solberg O, Ragnarsson A, Kvarsnes A, Endresen K, Kongsgård E, Aakhus S, Gullestad L, Stavem K, Aaberge L. Reference interval for the index of coronary microvascular Resistance. *EuroIntervention* 2014;9:1069-1075.
63. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
64. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-8.
65. 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.

66. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon following temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-1508.
67. Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of the "no-reflow" phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol.* 1986;57:177-8.
68. Grayburn PA, Choi JW. Advances in the Assessment of no-reflow After Successful Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2008;51:566-68.
69. Resnic FS, Wainstein M, Lee MKY, Behrendt D, Wainsteien RV, Ohno-Machado L, Kirshenbaum JM, Rogers CDK, Popma JJ, Piana R. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42-6.
70. Rezkalla SH, Kloner RA. No-Reflow Phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-662
71. Resnic F, Wainstein M, Lee M, Behrendt D, Wainstein R, Ohno-Machado L, Kirshenbaum J, Rogers C, Popma J. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;145:42-6.
72. Porto I, Ashar V, Mitchell A. Pharmacological management of no reflow during percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006;4:95-100.
73. Niccoli G, Rigaztieri S, De Vita MR, Valgimigli M, Corvo P, Fabbiochi F, Romangoli E, Ranieri De Caterina A, La Torre G, Lo Schiavo P, Tarantino F, Ferari R, Tomai F, Olivares P, Cosentino N, D' Amario D, Leone AM, Porto I, Burzotta F, Trani C, Crea F. Open-label, randomized, placebo controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;6:580-589.
74. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GFH, de Smet BJGL, van den Heuvel FM, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan E, Suurmeijer AJH, Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.

75. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154-2159.
76. Mahaffey K, Puma J, Barbagelata A, DiCarli M, Leesar M, Brown K, Eisenberg P, Bolli R, Casas C, Molina-Viamonte V, Orlandi C, Blevins R, Gibbons R, Califf R, Christopher B Granger and for the AMISTAD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1711-1720.
77. Babbitt D, Virmani R, Vildibill H, Daughtry Norton E, Forman M. Intracoronary adenosine administration during reperfusion following 3 hours of ischemia: Effects on infarct size, ventricular function, and regional myocardial blood flow. *Am Heart J.* 1990;120:808-818.
78. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Nishikawa N, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Beneficial effects of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1193-1199.
79. Eeckhout E. Nicorandil: a drug for many purposes: too good to be true? *Eu Heart J.* 2003;24:1282-1284.
80. Grover G, Garlid K. ATP-Sensitive Potassium Channels:A review of their Cardioprotective Pharmacology. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:677-695.
81. Lim S, Bae E, Jeong M, Kang D, Lee Y, Kim K, Yoon K, Hong S, Park H, Hong Y, Kim J, Kim W, Ahn Y, Cho J, Park J, Kang J. Effect of Combined Intracoronary Adenosine and Nicorandil on No-Reflow Phenomenon During Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2004;68:928-932.
82. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:1284-1288.
83. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, Kobayashi Y, Takafuyi H, Sano F, Matsumoto K, Ohara M, Yoshioka R, Takinami H, Ohe T. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomized trial. *Eurointervention.* 2014;9:1050-1056.

84. Iida S, Kinoshita H, Holford N. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the effects of nicorandil in the treatment of acute heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:352-365.
85. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Hori M, Fujii K, Minamino T. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:654-660.
86. Sugimoto K, Ito H, Iwakura K, Ikushima M, Kato A, Kimura R, Tanaka K, Masuyama T, Ogihara T, Kawano S, Fujii K. Intravenous nicorandil in conjunction with coronary repletion therapy is associated with better clinical outcome and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;67:295-300.
87. Ishii H, Amano T, Ichimiya S, Matsubara T, Kanashiro M, Murohara T. Effects of intravenous nicorandil before reperfusion for acute myocardial infarction in patients with stress hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2006;29:202-206.
88. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *The Lancet* April 13, 2002;Vol:359:1269-1275.
89. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, Fujita N, Sasaki S, Matsunaga T, Okomura K, Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J.* 2004;148:611.
90. Kushner G, Hand M, Smith C Jr, King B 3rd, Anderson L, Antman M, Bailey R, Bates R, Blankenship C, Casey E Jr, Green A, Hochman S, Jacobs K, Krumholz M, Morrison A, Ornato P, Pearle L, Peterson D, Sloan A, Whitlow L, Williams O. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American

- College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205-2241.
91. Pijls NHJ, Kern KJ, Yock PG, et al. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000;49:1-16.
 92. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1909-13.
 93. Jose P.S., Henriques, MD, PhD; Felix Zijlstra, MD, PhD; Arnould W.J. van'Hof, MD, PhD; Menko-Jan de Boer, MD, PhD; Ja-Henk E. Dambrink, MD,Phd; Marcel Gosselink, MD,Phd; Jan C.A. Hoorutja, MD,PhD; Harry Suryapranata, MD,PhD. Angiographic Assessment of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction by Myocardial Blush Grade. *Circulation*.2003;107:2115-2119.
 94. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, Neuhaus KL. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384 –391.
 95. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, Gibson CM, Braunwald E, (TIMI) 14 Investigators. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:299 –304.
 96. Schröder K, Wegscheider K, Zeymer U, Neuhaus KL, Schröder R. Extent of ST-segment deviation in the single ECG lead of maximum deviation present 90 or 180 minutes after start of thrombolytic therapy best predicts outcome in acute myocardial infarction. *Z Kardiol* 2001;90:557–567.
 97. Schröder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schröder R. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 minutes after thrombolysis as a predictor of medium term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:1479 –1486.

98. Fu Y, Goodman S, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Armstrong PW. Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one year prognosis: insights from the ASSENT-II trial. *Circulation* 2001;104:2653–2659.
99. Anderson RD, White HD, Ohman EM, Wagner GS, Krucoff MW, Armstrong PW, Weaver WD, Gibler WB, Stebbins AL, Califf RM, Topol EJ. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to STsegment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO-III trial. *Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries. Am Heart J* 2002;144:81– 88.
100. van't Hof AWJ, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Lancet* 1997;350:615– 619.
101. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, Novikov I, Di Segni E, Agranat O, Har-Zahar Y, et al. The significance of persistent ST elevation vs. early resolution of ST-segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1932–1938.
102. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, Gupta N, Downey WE. Relation Between Electrocardiographic ST-Segment Resolution and Early and Late Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:343–348.
103. Otto CM: *The Practice of Clinical Echocardiography*. Philadelphia, W. B. Saunders Co.,2002. Reeder GS, Seward JB, Tajik AJ: The role of twodimensional echocardiography in coronary artery disease: A critical appraisal. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:247-258.
104. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

105. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006;7:79-108.
106. Peels KH, Visser CA, Dambrink JE, Jaarsma W, Wielenga RP, Kamp O, Kingma JH, van Gilst WH. Left ventricular wall motion score as an early predictor of left ventricular dilation and mortality after first anterior infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1149-1154.
107. Salehi N, Maleki M, Noohi F, Sadeghpour A, Abadi MNA, Haghighi SZO et al. Left Ventricular Wall Motion Score Index as an Early Predictor of Hemodynamic State after Myocardial Infarction. *Iranian Heart Journal* 2007; 8 (2): 16-21.
108. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-840.
109. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1089-1096.
110. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-1086.
111. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996-1003.
112. Chauhan A, Mullins PA, Taylor M, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997;18:60-68.
113. Bottcher M, Botker HE, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium dependent and independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999;99:1795-1801.
114. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, Gioffre PA, Ferri C. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000;102:2359-2364.
115. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-2157.

116. White CR, Brock TA, Chang LY et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1044-1048.
117. Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarisation. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995;92:3337-3349.
118. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 1997;100:2793-2799.
119. Tsutsui M, Ohya Y, Sugahara K. Latest evidence in endothelium-derived hyperpolarising factor research. *Circ J* 2012;76:1599-1600.
120. Jackoson WF. Potassium channels in the peripheral microcirculation. *Microcirculation* 2005;12:113-127.
121. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:28-38.
122. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
123. Lerman A, Holmes DR, Bell MR et al. Endothelium in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995;92:2426-2431.
124. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281-292.
125. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
126. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
127. Resnic FS, WainsteinMW, LeeMK, BehrendtD, WainsteinR, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42-6.
128. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:281–292.
129. Eeckhout E, MJ.Kern. The coronary no-reflow phenomenon. A review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-39.

130. Rezkalla SH, RA.Kloner. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
131. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26:2493-519.
132. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR, White CW. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989;1:807-11.
133. Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and Treatment of Microvascular Obstruction-Related Myocardial Injury and Coronary No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention. A Systematic Approach. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:695–704.
134. Ikeda Y, Kikuchi M, Toyama K, Watanabe K, Ando Y. Inhibition of human platelet functions by verapamil. *Thromb Haemost* 1981;45:158–61.
135. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193–9.
136. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiol* 2000;12:80 –5.
137. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, et al. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2006;92:1278–84.
138. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006;152:887e9 –14.
139. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acutemyocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–80.
140. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2400 –5.

141. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–6.
142. Ito N, Nanto S, Doi Y, Kurozumi Y, Natsukawa T, Shibata H, Morita M, Kawata A, Tsuruoka A, Sawano H, Okada K, Sakata Y, Kai T, Hayashi T. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: Demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27:279–287.
143. Markham A, Plosker G, Goa KL. Nicorandil-An Updated Review of its Use in Ischaemic Heart Disease with Emphasis on its Cardioprotective Effects. *Drugs* 2000 Oct; 60 (4): 955-974.
144. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marbá'n E. Nicorandil, a Potent Cardioprotective Agent, Acts by Opening Mitochondrial ATP - Dependent Potassium Channels. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:514–8.
145. Fearon WF, Aarnoudse W, Pijls NHJ, De Bruyne B, Balsam LB, Cooke DT, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Yock PG. Microvascular Resistance Is Not Influenced by Epicardial Coronary Artery Stenosis Severity Experimental Validation. *Circulation* 2004;109:2269-2272.
146. Gould KL, Lipscomb K, Calvert C. Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation* 1975;51:1085–1094.
147. Lipscomb K, Gould KL. Mechanism of the effect of coronary artery stenosis on coronary flow in the dog. *Am Heart J.* 1975;89:60–67.
148. Sezer M, Umman B, Okcular I, Nisanci Y, Umman S. Relationship between Microvascular Resistance and Perfusion in Patients with Reperfused Acute Myocardial Infarction. *J Interven Cardiol* 2007;20:340–350.
149. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RC, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1894-904.

150. McAlindon E, Johnson T, Strange J, Edmond J, Harris J, Pufulete M, Baumbach A, Bucciarelli-Ducci C. The association between microvascular obstruction by CMR and the index of microcirculatory resistance assessed invasively. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014;16(Suppl 1):P212
151. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, Neuhaus KL. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384–391.
152. Baumgart D, Haude M, Liu F, et al. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998;136:136-149.
153. Hoffman JI: Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng.* 2000; 28: 884-896.
154. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound Cardiovascular Ultrasound* 2005;3:18.
155. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol* 2001; 21: 114-122.
156. Iliceto S, Marangelli V, Memmola c et al. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamile coronary vasodilatation. *Circulation* 1991; 83: 61-69.
157. Hutchinson SJ, Shen A, Soldo s, et al. Transesophageal assessment of coronary flow velocity reserve during „regular“ and „high“ dose dipyridamole stress testing. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1164-1168.
158. Ruffolo PR Jr, Spradlin TA, Pollock GD, et al. Alpha-and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 447-452.
159. Kawano H, Fujii H, Motoyama T et al. Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2000; 85: 26-30.
160. Picano E, Palinkas A, amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1-7.

161. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della VP, Di Pede F, Raviele A, Picano E. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiograph. *Am J Cardiol* 2003; 91: 269-273.
162. Lowenstein J, Tiano C, Marquez G, et al. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography during dipyridamole stress. *J Am Soc Echo* 2003; 17: 735-744.
163. Bilinger M, Seiler C, Fleisch M et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1866-1872.
164. Shimada Y, Yoshiyama M, Tanaka H, Sato H, Yoshida K, Jissho S, Uchida E, Kamimori K, Nakamura Y, Iida H, Takeuchi K, Yoshikawa J. Convalescent stage coronary flow reserve and late myocardial morphologic outcomes in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 2004; 68: 208-213.
165. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
166. Claves MJ, Vrints CJ, Bosmans J, et al. Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with a recent myocardial infarction: relation to stenosis and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1712-1719.
167. Pijls NHJ, de Bruyne B. FFR in some specific conditions. U knjizi: Coronary pressure, second edition. Urednici: Pijls NHJ, de Bruyne B. Kluwer academic publishers, Dordrecht; 2000: 247-270.
168. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenosis. *Circulation* 1994; 89: 2150-2160.
169. Hirata K, Shimada K, Watanabe H, Otsuka R, Tokai K, Yoshiyama M, Homma S, Yoshikawa J. Black tea increases coronary flow velocity reserve in healthy male subject. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1384-1388.
170. Hildick-Smith DJ, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM, Shapiro LM. Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study. *Heart* 2000; 84: 383-389.

171. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deffereing angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178-187.
172. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della VP, Di Pede F, Raviele A, Picano E. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiograph. *Am J Cardiol* 2003; 91: 269-273.
173. Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Stepanovic J, Giga V, Tesic M, Dobric M, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Vukcevic V, Dikic N, Petrasinovic Z, Nedeljkovic I, Tomasevic M, Vujisic-Tesic B, Ostojic M. J Prediction of Myocardial Functional Recovery by Noninvasive Evaluation of Basal and Hyperemic Coronary Flow in Patients with Previous Myocardial Infarction. *Am Soc Echocardiogr* 2011;24:573-81.
174. Trifunovic D, Sobic-Saranovic D, Beleslin B, Stankovic S, Marinkovic J, Orlic D, Vujisic-Tesic B, Petrovic M, Nedeljkovic I, Banovic M, Djukanovic N, Petrovic O, Petrovic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Tesic M, Ostojic M. Coronary flow of the infarct artery assessed by transthoracic Doppler after primary percutaneous coronary intervention predicts final infarct size. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:1509–1518.
175. Giga V, Dobric M, Beleslin B, Sobic-Saranovic D, Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, Nedeljkovic I, Artiko V, Obradovic V, Seferovic PM, Ostojic M. Estimation of infarct size using transthoracic Doppler echocardiographic measurement of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery. *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 169–175.
176. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995;36:2032-2036.
177. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73:444-451.
178. De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation* 2003;107:1877-1883.

SPISAK SKRAĆENICA

AIM	–	Akutni infarkt miokarda
STEMI	–	ST-elevation myocardial infarction
PPKI	–	Primarna perkutana koronarna intervencija
ATP	–	Adenozin trifosfataza
IMR	–	Indeks mikrovaskularne rezistencije
FFR	–	Fractional flow reserve (Frakciona rezerva protoka)
Pa	–	srednja vrednost aortnog pritiska
Pd	–	srednja vrednost distalnog pritiska
Tm _{baz}	–	tranzitno vreme u bazalnim uslovima
Tm _{hyp}	–	tranzitno vreme u uslovima hiperemije
WMSI	–	Wall motion score index (Indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore)
CFR	–	Coronary flow reserve (Koronarna rezerva protoka)
TIMI	–	Thrombolysis in myocardial perfusion
MBG	–	Myocardial blush grade
GPIIb/IIIa inhibitori – glikoprotein IIb/IIIa inhibitor		
EF	–	ejekciona frakcija
MVO	–	Mikrovaskularna opstrukcija

BIOGRAFIJA

Dr Jelena V Kostić je rođena 11.02.1968. godine u Parizu. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1987. godine, a diplomirala je 1993. godine, sa srednjom ocenom 8,74 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Po završetku opšteg lekarskog staža, u aprilu 1995. započela je specijalizaciju iz radiologije, a specijalistički ispit je položila u novembru 1999. godine, sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu "Implantacija stenta u lečenju akutne okluzije koronarne arterije nastale kao neposredna komplikacija perkutane transluminalne koronarne angioplastike" odbranila je u decembru 2003. godine. Od decembra 1999. godine zaposlena je na neodređeno vreme kao specijalista radiologije u Angiosali Instituta za Radiologiju Vojnomedicinske Akademije u Beogradu. U septembru 2006. godine prešla je na mesto interventnog kardiovaskularnog radiologa u Salu za kateterizaciju srca, klinike za Kardiologiju, Kliničkog centra Srbije na neodređeno vreme. Užu specijalizaciju iz Interventne Radiologije upisala je 2013. a završni rad uže specijalizacije pod nazivom "Perkutana transkateterska ultrazvukom ubrzana razgradnja ugruška kod naglo nastalih troboza krvnih sudova" odbranila je aprila 2015. godine i stekla zvanje specijaliste Interventne radiologije. Autor je i koautor u 70 stručnih radova i publikacija, od čega je 14 radova objavljeno in extenso u časopisima indeksiranim u *CC/SCI* bazi podataka.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jelena V Kostić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**»Efekat vazodilatarnih lekova u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom
ST segmenta kod nastanka usporenog koronarnog protoka«**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.08.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jelena V Kostić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Efekat vazodilatarnih lekova u akutnom infarktu miokarda sa
elevacijom ST segmenta kod nastanka usporenog koronarnog protoka"

Mentor Prof. Branko Beleslin

Potpisani Jelena V Kostić

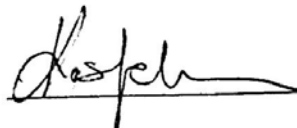
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke. u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.08.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

»Efekat vazodilatarnih lekova u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta kod nastanka usporenog koronarnog protoka«

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 25.08.2015.

Potpis doktoranda

