



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**ŠIRINA QRS KOMPLEKSA KAO  
ELEKTROKARDIOGRAFSKI PREDIKTOR REPERFUZIJE  
NAKON PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE  
INTERVENCIJE I VELIČINE AKUTNOG INFARKTA  
MIOKARDA SA ST ELEVACIJOM  
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentor:

Prof. dr Milovan Petrović

Kandidat:

dr Milenko Čanković

Novi Sad, 2019. godina

*Iskrenu zahvalnost dugujem svom mentoru i prijatelju prof. dr Milovanu Petroviću na nesebičnoj višegodišnjoj edukaciji, kao i svesrdnoj podršci i korisnim savetima tokom izrade ove doktorske disertacije.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici na strpljenju, razumevanju i podršci.*

*Milenko Čanković*

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., master, dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Milenko Čanković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	prof. dr Milovan Petrović, redovni profesor
Naslov rada: NR	Širina QRS kompleksa kao elektrokardiografski prediktor reperfuzije nakon primarne perkutane koronarne intervencije i veličine akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2019
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 8 / stranica: 122 / slika: 8 / tabela: 36 / grafikona: 19 / referenci: 224
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina; Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	ishemija miokarda; infarkt miokarda sa ST elevacijom; elektrokardiografija; prevremeni ventrikularni kompleksi; perkutana koronarna intervencija; udarni volumen srca; revaskularizacija miokarda; prediktivna vrednost testova
UDK	616.127-005.8-073.97-037 616.127-005.8-089
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Republika Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<b>Uvod:</b> Ishemijska bolest srca najčešće nastaje kao posledica razvoja aterosklerotskih promena na koronarnim krvnim sudovima koji dovode do suženja lumena i posledičnog pada protoka arterijske krvi u području vaskularizacije. Akutni oblik koronarne bolesti koji zahteva hitnu primenu reperfuzione terapije je ST elevirani infarkt miokarda. EKG ima veliki značaj u postavljanju dijagnoze ali i u proceni uspešnosti same reperfuzije. Širina QRS kompleksa jedan je od EKG parametara čija dinamika promena može ukazati na uspešnost pPKI i veličinu infarktne zone.

**Cilj istraživanja:** Evaluacija širine QRS kompleksa kao prediktora veličine infarkta miokarda i reperfuzije nakon pPKI kod pacijenata sa STEMI.

**Materijal i metode:** Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna, opservaciona klinička studija na Klinici za kardiologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u periodu od januara 2016. do decembra 2018. godine. U ispitivanje je uključeno 200 pacijenata sa STEMI kod kojih je urađena pPKI. Na osnovu dužine trajanja tegoba formirane su dve grupe od po 100 pacijenata. Grupa A kod kojih je totalno ishemijsko vreme bilo <6h i grupa B kod kojih je totalno ishemijsko vreme između 6 i 12h. . Sprovedeno je EKG praćenje radi procene širine QRS kompleksa intrahospitalno (pre procedure, odmah nakon pPKI kao i posle 1h i 72h) i na dve vizite ambulantno tokom šestomesečnog praćenja (nakon mesec dana i šest meseci). Ehokardiografija je urađena kod svih pacijenata intrahospitalno i na šestomesečnom ambulantnom pregledu. Širine QRS kompleksa su korelirane sa rezultatima interventne procedure procenjene TIMI protokom i TMPG, dinamikom kardiospecifičnih enzima i ehokardiografskim nalazima.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 71% muškaraca i 29% žena, prosečna starost uzorka iznosila je 60.6±11.39. Dužina trajanja tegoba značajno se razlikovala između grupa.

U grupi A tegobe su trajale prosečno 120 minuta (90-180), dok su u grupi B trajale 420 minuta (360-600) ( $p < 0.0005$ ). DTB nije se značajno razlikovao, 42 minuta (31-54.5) u odnosu na 40.5 minuta (34.5-55) ( $p = 0.818$ ).

Prosečna širina QRS kompleksa na EKG-u pre pPKI nije se značajno razlikovala između grupa, 100 msec (90-110) u odnosu na 100 msec (93-110) ( $p = 0.308$ ). Nakon reperfuzije uočena je značajna razlika u širini QRS kompleksa između grupa na svim intrahospitalnim kao i EKG-ima načinjenim tokom perioda praćenja. QRS kompleks je širi kod pacijenata iz grupe B ( $p < 0.0005$ ).

Pacijenti iz grupe A koji su imali prohodnu infarktenu arteriju sa TIMI 3 protokom pre implantacije stenta imali su značajno užu QRS kompleks na inicijalnom EKG-u u odnosu na pacijente kod kojih je IRA bila sub/okludirana sa TIMI protokom  $\leq 2$  ( $p = 0.001$ ). U grupi B prohodna infarktenu arterija sa TIMI 3 protokom nije značajno uticala na širinu QRS kompleksa na inicijalnom EKG-u ( $p = 0.144$ ). Na EKG-ima nakon procedure QRS kompleks bio je značajno širi kod pacijenata kod kojih je TIMI protok  $\leq 2$ , ali samo za grupu pacijenata koja se javila unutar 6h od početka tegoba ( $p = 0.001$ ). QRS kompleks kod pacijenata koji su se javili nakon 6h od početka tegoba jeste bio užu, ali bez statistički značajne razlike ( $p = 0.336$ ).

Pearsonovim testom registrovano je postojanje

	<p>negativne korelacije širine QRS kompleksa i istisne frakcije leve komore, ali i pozitivne korelacije sa WMSI i indeksiranim end sistolnim i end dijastolnim volumenom. ROC analizom pokazano je da ukoliko je QRS kompleks širi od 89 msec nakon mesec dana, 8.5 puta je veći rizik od snižene EF na šestomesečnoj kontroli (<math>p &lt; 0.0005</math>, <math>AUC = 0.808</math>, <math>cut-off = 89 msec</math>). ROC analiza pokazala je i da ukoliko je QRS kompleks širi od 99 msec 1h nakon procedure, 5 puta je veći rizik od pojave MACE (<math>p &lt; 0.0005</math>, <math>AUC = 0.744</math>, <math>cut-off = 99 msec</math>). Izvedena su dva matematička modela zasnovana na širini QRS kompleksa koja vrše predikciju snižene EF i pojave MACE tokom perioda praćenja.</p> <p><b>Zaključak:</b> Širina QRS kompleksa je pokazatelj reperfuzije kod pacijenata sa STEMI kod kojih se načini revaskularizacija unutar 6h od nastanka tegoba. Širina QRS kompleksa mesec dana nakon STEMI predstavlja nezavisni prediktor snižene EF. Proširenje preko 89msec 8.5 povećava rizik od snižene EF. Širina QRS kompleksa jedan sat nakon pPKI predstavlja nezavisni prediktor za MACE. Proširenje preko 99msec 5 puta povećava rizik od neželjenog kardiološkog događaja. Izvedena su dva matematička modela koja koriste širinu QRS kompleksa i sa visokom preciznošću vrše predikciju MACE-a, odnosno snižene EF nakon šest meseci.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	03.03.2016.
Datum odbrane: DO	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: član: član:</p>
---	--



**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Milenko Čanković
Mentor: MN	Milovan Petrović, MD, PhD, professor
Title: TI	The Duration Of QRS Complex As Electrocardiographic Predictor Of Reperfusion After Primary Percutaneous Coronary Intervention And The Size Of Acute St-Elevation Myocardial Infarction
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous Province of Vojvodina
Publication year: PY	2019 year
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Physical description: PD	Chapters 8 / pages:122 / pictures: 8 / tables: 36/ charts: 19/ references: 224
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal Medicine; Cardiology
Subject, Key words SKW	Myocardial Ischemia; ST Elevation Myocardial Infarction; Electrocardiography; Ventricular Premature Complexes; Percutaneous Coronary Intervention; Stroke Volume; Myocardial Revascularization; Predictive Value of Tests
UC	616.127-005.8-073.97-037 616.127-005.8-089
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<b>Introduction:</b> Ischemic heart disease most commonly occurs as a result of the atherosclerotic changes in the coronary vessels that lead to the narrowing of the lumen and consequent fall in arterial blood flow in the vascularization area. An acute form of coronary artery disease requiring immediate reperfusion therapy is ST-elevation myocardial infarction. The ECG is of great importance not only in making the diagnosis but also in evaluating the success of the reperfusion itself. The duration of the QRS complex is one of the ECG parameters whose change in dynamics can indicate the success of pPCI as well as the size of the infarct zone.

**Aim:** Evaluation of the width of the QRS complex as a predictor of myocardial infarction size and reperfusion after pPCI in patients with STEMI.

**Material and Methods:** The study was conducted as a prospective, observational clinical study at the Cardiology Clinic of the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina between January 2016 and December 2018. The study included 200 patients with STEMI in whom pPCI was performed. Based on the length of discomforts two groups with 100 patients were formed. Group A had a total ischemic time <6h and the total ischemic time in group B was between 6-12h. To assess the duration of the QRS complex, the ECG monitoring was performed intrahospital (before the procedure, immediately after pPCI as well as 1h and 72h after the procedure) and on two outpatient visits during the six-month follow-up period (after one month and six months). Echocardiography was performed in all patients intrahospital and at a six-month outpatient visit. The duration of the QRS complex correlated with the results of the interventional procedure that was evaluated by the TIMI flow and TMPG, the dynamics of cardiospecific enzymes and echocardiography findings.

**Results:** The survey included 71% of men and 29% of women with an average age of  $60.6 \pm 11.39$ . The duration of the discomforts varied significantly between the groups.

In group A the discomforts lasted 120 minutes in an average (90-180), while they lasted 420 minutes in group B (360-600) ( $p < 0.0005$ ). DTB did not differ significantly, 42 minutes (31-54.5) versus 40.5 minutes (34.5-55) ( $p = 0.818$ ).

The average duration of the QRS complex on the ECG before pPCI did not differ significantly between the groups, 100 msec (90-110) versus 100 msec (93-110) ( $p = 0.308$ ). After the reperfusion, a significant difference in the duration of the QRS complex was observed between the groups at all intrahospital ECGs and the ECGs performed during the follow-up period. The QRS complex was broader in group B patients ( $p < 0.0005$ ).

Group A patients who had a patent infarct artery with TIMI 3 flow before the stent implantation had a significantly narrower QRS complex on the initial ECG compared to the patients whose IRA was sub / occluded with TIMI flow  $\leq 2$  ( $p = 0.001$ ). In group B, the patent infarct artery with TIMI 3 flow did not significantly affect the duration of the QRS complex at the initial ECG. ( $p = 0.144$ ).

At the post-procedural ECGs the QRS complex was significantly broader in patients with TIMI flow  $\leq 2$ , but only in the group of patients who arrived within 6 h from the onset of discomforts ( $p = 0.001$ ). The QRS complex in patients who

arrived 6 h after the onset of discomforts was narrower but without statistically significant difference ( $p = 0.336$ ).

The Pearson test registered the existence of a negative correlation of the QRS complex width and the left ventricular ejection fraction, but also a positive correlation with the WMSI and index end-systolic and end-diastolic volumes. The ROC analysis showed that if the QRS complex was wider than 89 msec after one month, there was an 8.5 times higher risk of decreased EF at the six-month control examination ( $p < 0.0005$ ,  $AUC = 0.808$ , cut-off = 89msec.). The ROC analysis also showed that if the QRS complex was wider than 99msec 1h after the procedure, there was a 5 times higher risk of MACE ( $p < 0.0005$ ,  $AUC = 0.744$ , cut-off = 99msec). Two mathematical models based on the width of the QRS complex were derived that predicted the lowered EF and the occurrence of MACE during the monitored period.

**Conclusion:** The width of the QRS complex is an indicator of reperfusion in patients with STEMI who undergo revascularization within 6 hours from the onset of discomforts. The width of the QRS complex one month after STEMI is an independent predictor of decreased EF. Broadening over 89msec increases the risk of lowered EF for 8.5 times. The width of the QRS complex one hour after pPCI represents an

	independent predictor of MACE. Broadening over 99msec increases the risk of an adverse cardiac event 5 times. Two mathematical models have derived that use the width of the QRS complex and predict MACE with high precision as well as reduced EF after six months.
Accepted on Senate on: AS	03.03.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

## Sadržaj

<b>I Uvod</b> .....	1
1.1 Ishemijska bolest srca i akutni infarkt miokarda .....	1
1.2 Ateroskleroza i etiopatogeneza akutnog koronarnog sindroma .....	2
1.3 Definicija i klasifikacija akutnog infarkta miokarda.....	6
1.4 Epidemiologija .....	7
2.0 Dijagnostika akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom.....	8
2.1 Klinička slika bolesnika sa STEMI .....	8
2.2 Elektrokardiografija (EKG).....	9
2.3 Kardiospecifični enzimi .....	11
3.0 Terapija STEMI.....	12
3.1 Reperfuziona terapija .....	12
3.2 Primarna perkutana koronarna intervencija .....	15
3.3 Medikamentna terapija STEMI .....	17
3.3.1 Antiagregaciona i antikoagulantna terapija.....	17
3.3.2 Ostala rutinska medikamentna terapija u STEMI .....	18
4.0 Reperfuziono oštećenje miokarda .....	21
4.1 Mikrovaskularna opstrukcija.....	21
4.2 Biohemijske karakteristike reperfuzione povrede .....	22
4.4 Različiti terapijski modaliteti reperfuzione lezije .....	24
4.3.1 Ishemijsko postkondicioniranje .....	24
4.3.2 Udaljeno ishemijsko kondicioniranje .....	24
4.3.3 Terapijska hipotermija.....	25
4.4.4 Uloga imunosupresije u prevenciji reperfuzione lezije.....	25
5.0 Postinfarktini remodeling leve komore .....	26

5.1 Patofiziologija postinfarktnog remodelinga leve komore .....	26
5.2 Tretman i prevencija negativnog remodelinga.....	29
6.0 Prediktori ishoda nakon pPKI u STEMI .....	31
<b>II Ciljevi istraživanja</b> .....	<b>33</b>
<b>III Radne hipoteze</b> .....	<b>34</b>
<b>IV Materijal i metode</b> .....	<b>35</b>
4.1 Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi .....	35
4.2 Evaluacija kliničkog statusa i priprema bolesnika za urgentnu koronarografiju .....	36
4.3 Urgentna koronarografija i pPKI.....	37
4.4 Elektrokardiografija.....	37
4.5 Ehokardiografija.....	38
4.6 Laboratorijske analize .....	38
4.7 Formiranje uzorka .....	38
4.8 Statističke metode.....	39
4.9 Upitnik za praćenje.....	40
<b>V Rezultati</b> .....	<b>44</b>
5.1 Demografske i opšte karakteristike uzorka .....	44
5.1.1 Faktori rizika .....	45
5.1.2 Killip, NYHA i CCS na prijemu i tokom hospitalizacije.....	46
5.1.3 Tipovi STEMI i zastupljenost infarktne arterije .....	49
5.1.4 Karakteristike revaskularizacije miokarda .....	50
5.1.5 TIMI protok i stepen miokardnog prebojavanja nakon revaskularizacije (TMPG).....	51
5.1.6 Kardiospecifični enzimi .....	53
5.1.7 Ehokardiografski parametri .....	55
5.2 Elektrokardiografski parametri.....	56



5.2.1 QRS kompleks.....	56
5.2.2 Elevacija ST segmenta .....	58
5.2.3 Elektrokardiografski registrovani poremećaji sprovođenja .....	59
5.3 Veliki neželjeni kardiološki događaji (eng. Major adverse cardiac events).....	60
5.3.1 Intrahospitalne komplikacije .....	60
5.3.2 Vanhospitalne komplikacije .....	60
5.4 Dvojna antiagregaciona terapija i funkcionalni status na šestomesečnom kontrolnom pregledu.....	61
5.5 Uticaj infarktne arterije na širinu QRS kompleksa .....	63
5.6 Korelacija QRS kompleksa sa ST elevacijom, kardiospecifičnim enzimima, TIMI protokom i ehokardiografskim parametrima .....	66
5.6.1 Korelacija QRS kompleksa i ST elevacije .....	66
5.6.2 Korelacija QRS kompleksa sa kardiospecifičnim enzimima .....	67
5.6.3 Korelacija QRS kompleksa sa TIMI protokom i stepenom miokardnog prebojavanja TMPG .....	69
5.6.4 Korelacija QRS kompleksa sa ehokardiografskim parametrima .....	71
5.7 Analiza faktora koji utiču na istisnu frakciju leve komore na šestomesečnoj kontroli .....	74
5.8 Analiza faktora koji utiču na pojavu velikih neželjenih kardioloških događaja (MACE) .	77
5.9 Multivarijantna binarna logistička regresija i matematički modeli za predikciju snižene istisne frakcije leve komore (EF<50%) i neželjenih kardioloških događaja (MACE) .....	80
<b>VI Diskusija</b> .....	84
<b>VII Zaključak</b> .....	98
<b>VIII Literatura</b> .....	99

## **Spisak skraćenica i akronima**

*SAP – stabilna angina pektoris*

*NAP – nestabilna angina pektoris*

*STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom*

*NSTEMI - infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta*

*EKG - elektrokardiografija*

*LDL – low density lipoproteins*

*GMĆ – glatko mišićne ćelije*

*HIF – hipoksija inducibilni faktor*

*VEGF - vaskularni endotelijalni faktor rasta*

*PMN – polimorfonukleari*

*SF – srčana frekvencija*

*TAA – sistolni pritisak*

*TAd- dijastolni pritisak*

*BSA – eng. body surface area – površina tela*

*BMI – eng. body mass index – indeks telesne mase*

*OCT – optička koherentna tomografija*

*PKI – perkutana koronarna intervencija*

*LAD – eng. left anteriore descending artery - prednja descendentna koronarna arterija*

*Cx – cirkumfleksna koronarna arterija*

*SHMP – služba hitne medicinske pomoći*

*PMK – prvi medicinski kontakt*

*RCA – eng. right coronary artery - desna koronarna arterija*

*CABG – koronarno arterijski bajpas graft*

*AIVR – akcelerisan indioventrikularni ritam*

*AHA – American heart association*

*ESC – eng. European Society of Cardiology – Evropsko udruženje kardiologa*

*NYHA – New York Heart Association*

*CCS – Canadian Cardiovascular Society*

*TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction*

*TMPG – eng. TIMI myocardial perfusion grade – stepen miokardnog prebojavanja*

*EF – ejekciona frakcija leve komore*

*WMSI – indeks kinetike komore*

*FSLV – frakcija skraćenja leve komore*

*MADD – dijametar mitralnog anulusa*

*BLG - blok leve grane*

*BDG - blok desne grane*

*PLHB - prednje levi hemi blok*

*IBLG - inkompletni blok leve grane*

*DAPT – eng. Dual antiplatelet therapy – dvojna antiagregaciona terapija*

*STREAM - STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction*

*GISSI – Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell infarto Miocardico*

*ACE inhibitor – inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima*

*ARB – eng, angiotensin receptor blocker - blokator receptora angiotenzina*

*ROS - eng. Reactive oxygen species – reaktivne vrste kiseonika*

*RAAS – renin angiotenzin aldosteron sistem*

*ANP – eng. atrial natriuretic peptide – atrijalni natriuretski peptid*

*BNP – eng. brain natriuretic peptide – moždani natriuretski peptid*

*TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$*

*iNOS – inducibilna azot oksid sintetaza*

*SAVE - The Survival and Ventricular Enlargement*

*AIRE - Acute Infarction Ramipril Evaluation*

*TRACE - Trandolapril Cardiac Evaluation*

*SMILE - The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation*

*EF – eng. ejection fraction - istisna frakcija*

*WMSI – eng. wall motion score index - indeks pokretljivosti zidova komore*

*ROC – eng. receiver operating characteristic curve*

*OR– eng. odds ratio – odnos koeficijenata*

*CI – confidence index – indeks poverenja*

*IRA – eng. infarct related artery – infarktna arterija*

*DTB – eng. door to balloon time – vreme od vrata do balona*

*CADILLAC - Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*

*HORIZONS-AMI - Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*

*GUSTO - the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*

*HERO - Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion*

*fQRS – fragmentisani QRS kompleks*

*CMR – eng. cardiac magnetic resonance – magnetna rezonanca srca*

## I Uvod

### 1.1 Ishemijska bolest srca i akutni infarkt miokarda

Ishemijska bolest srca najčešće nastaje kao posledica razvoja aterosklerotskih promena na koronarnim krvnim sudovima srca koji dovode do suženja lumena i posledičnog pada protoka arterijske krvi u području vaskularizacije. Ishemijska bolest srca može se manifestovati u dva oblika:

1. hronični oblik - stabilna angina pectoris i
2. nestabilni oblik - akutni koronarni sindrom.

Akutni koronarni sindrom je klinička manifestacija kritične faze koronarne arterijske bolesti i u zavisnosti od registrovanih promena u elektrokardiogramu deli se na:

1. akutni koronarni sindrom sa elevacijom ST segmenta – odnosno infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) i
2. akutni koronarni sindrom bez ST elevacije koji čine nestabilna angina pectoris (NAP) i infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI).

Za sva tri klinička oblika akutnog koronarnog sindroma najčešći patohistološki nalaz je aterosklerotski plak čija ruptura, fisura ili erozija doprinosi stvaranju tromba. Trombna masa unutar krvnog suda može se formirati postepeno ili naglo i dovesti do potpune ili delimične opstrukcije lumena krvnog suda. Kao posledica toga dolazi do razvoja određenog oblika akutnog koronarnog sindroma. Akutni infarkt miokarda je klinički oblik koronarne bolesti srca koji nastaje pri okluziji ili subokluziji koronarne arterije sa posledičnim nastankom ireverzibilne ishemije koja progredira do nekroze miokarda, dok je kod stabilne i nestabilne angine pectoris ishemija reverzibilna pa su i promene na miokardu reverzibilne. Kod akutnog infarkta miokarda dolazi do trajnog oštećenja srčanog mišića, odnosno funkcionalnog i anatomskog gubitka srčanog tkiva [1,2].

## 1.2 Ateroskleroza i etiopatogeneza akutnog koronarnog sindroma

Ateroskleroza je hronično inflamatorno oboljenje inicirano i održano povredom vaskularnog zida [3]. Uglavnom kroz velike epidemiološke studije utvrđeni su brojni faktori koji doprinose oštećenju zida krvnog suda, kao što su metabolička stanja (povišene vrednosti LDL-a, hiperglikemija, hiper-homocistinemija), fizički faktori (promene usled stresa smicanja), korišćenje duvana, pa čak i neke infekcije (hlamidija pneumonije, herpes simplex i citomegalovirus). Faktor koji dodatno produbljuje oštećenje zida je razvoj inflamatornog odgovora koji je rezultat kompleksnih i nedovoljno shvaćenih interakcija leukocita, trombocita, endotelnih i glatkomišićnih ćelija. Smatra se da upravo ove ćelije, njihovi citokini i faktori rasta u kombinaciji sa lipidima i ostalim komponentama zida krvnog suda dovode do razvoja aterosklerotskog plaka [4].

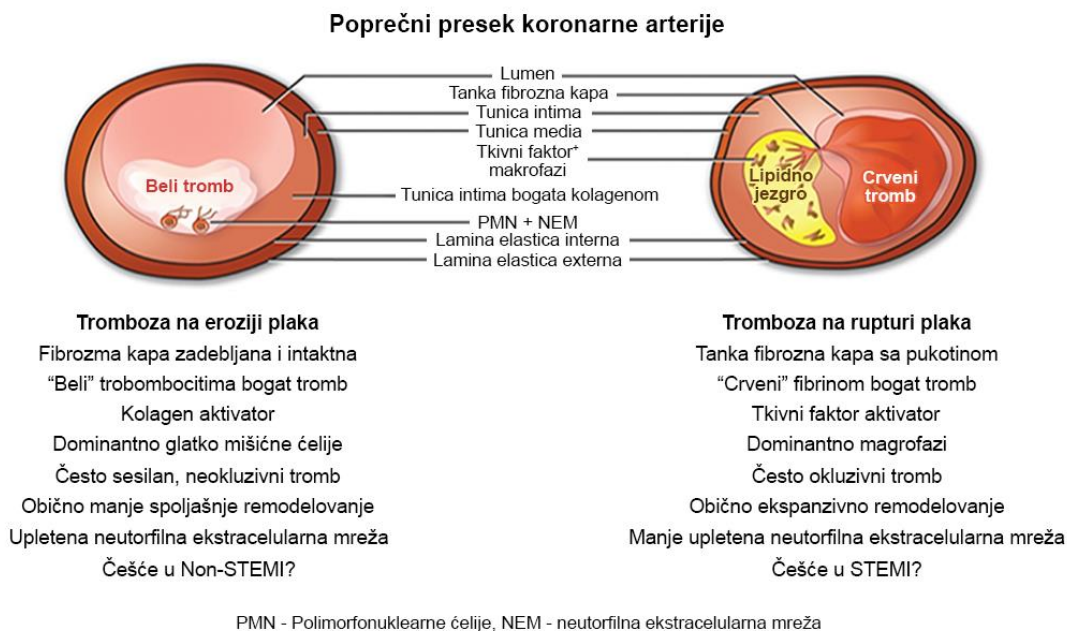
Ključni događaj kompleksne patogeneze ateroskleroze jeste akumulacija lipoproteina unutar intime zida krvnog suda, što je zapravo pokretač inflamatornog odgovora. Makrofazi nastoje da uklone nakupljene lipide unutar zida krvnog suda, te se njihovom fagocitozom preko "scavenger" receptora transformišu u penaste ćelije. Upravo ovako izmenjeni makrofazi imaju ključnu ulogu u daljoj progresiji aterosklerotskih promena i to ostvaruju kroz sekreciju brojnih citokina i faktora rasta. U ovoj inicijalnoj fazi dolazi do hemotakse leukocita u zid krvnog suda što se ostvaruje uticajem medijatora na endotelne ćelije i njihove ekspresije adhezionih molekula kao što je E-selektin. Novi leukociti se uglavnom raspoređuju duž oboda novoformiranog aterosklerotskog plaka [5]. Lipoproteini mogu biti toksični za makrofage i dovode do njihovog oštećenja i stvaranja nekrotičnog debrisa, kao i slobodnih holesterola i estara unutar plaka.

Istovremeno pod uticajem faktora rasta i hemoatraktanata dolazi do migracije glatkih mišićnih ćelija iz medije do neointime gde dolazi do njihove proliferacije. Glatko mišićne ćelije (GMC) sada počinju produkciju komponenti ekstracelularnog matriksa, uključujući kolagen, proteoglikane, elastin, fibrinogen, fibronektin i vitronektin. Ovi proteini čine značajan deo aterosklerotskog plaka i doprinose strukturnom integritetu fibrozne kape. U aterosklerotskom inflamatornom odgovoru značajnu ulogu ima ne samo nespecifični imuni odgovor preko monocita, odnosno makrofaga, već i specifični imunitet koji preko CD4<sup>+</sup> Th1 limfocita pospešuje ateroskleroza. To se ostvaruje sekrecijom INF- $\gamma$  koji smanjuje proliferaciju GMC i dovodi do njihove apoptoze što vodi povećanoj vulnerabilnosti plaka. Pored toga CD4<sup>+</sup> T limfociti vrše ekspresiju CD40 liganda koji utiče na ostale tipove ćelija da produkuju izrazito prokoagulantnu supstancu zvanu tkivni faktor [6]. U patogenezi

aterosklerotskog plaka značajna je i uloga neoangiogeneze koja se odvija u zidu krvnog suda. Unutar samog plaka usled već opisanog inflamatornog odgovora, dolazi do povećane potrošnje kiseonika što dovodi do stvaranja angiogenih faktora rasta kao što su hipoksija inducibilni faktor (HIF) i vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), pod čijim uticajem dolazi do stimulacije urastanja malih krvnih sudova (mikrovaskulatura plaka) iz vasa vasorum u adventiciji ka aterosklerotskom plaku. Ovaj proces se odvija kako bi se povećalo dopremanje kiseonika u sam plak. Ovi mali krvni sudovi mogu rupturirati i dovesti do krvarenja unutar aterosklerotskog plaka što je nezavisan proces od rupture plaka. Ekstravazirani eritrociti stvaraju lokalni depo bogat holesterolom iz membrane eritrocita i gvožđem iz hema koji je dodatni stimulans za dalji rast plaka. Hipoksija ne samo da stimuliše neoangiogenezu, već i doprinosi povećanoj produkciji metaloproteinaza koje razgrađuju fibroznu kapu i katabolišu nefibrilarni kolagen za koji adheriraju endotelne ćelije što utiče na povećanje vulnerabilnosti plaka [7,8]. Navedenim procesima dolazi do formiranja zrelog aterosklerotskog plaka koga čini u središtu nekrotično jezgro sa debrisom, penastim ćelijama, holesterolskim estrima, kao i fibroznoj kapi koja je sačinjena od GMC i ekstracelularnog matriksa. Aterogenetski stimulus aktivira međućelijsku signalizaciju modifikujući funkciju ćelija endotela. Interakcija između endotelne i imunih ćelija je povećana kao odgovor na aterogenetski stimulus i manifestuje se neregulisanom ekspresijom adhezionih molekula. Takođe, funkcija GMC je modifikovana produkcijom vazoaktivnih supstanci od izmenjenog endotela. Sve ovo rezultira razvojem endotelne disfunkcije koja je rani marker aterosklerotskih promena koje dovode do kardiovaskularnih incidenata [9,10].

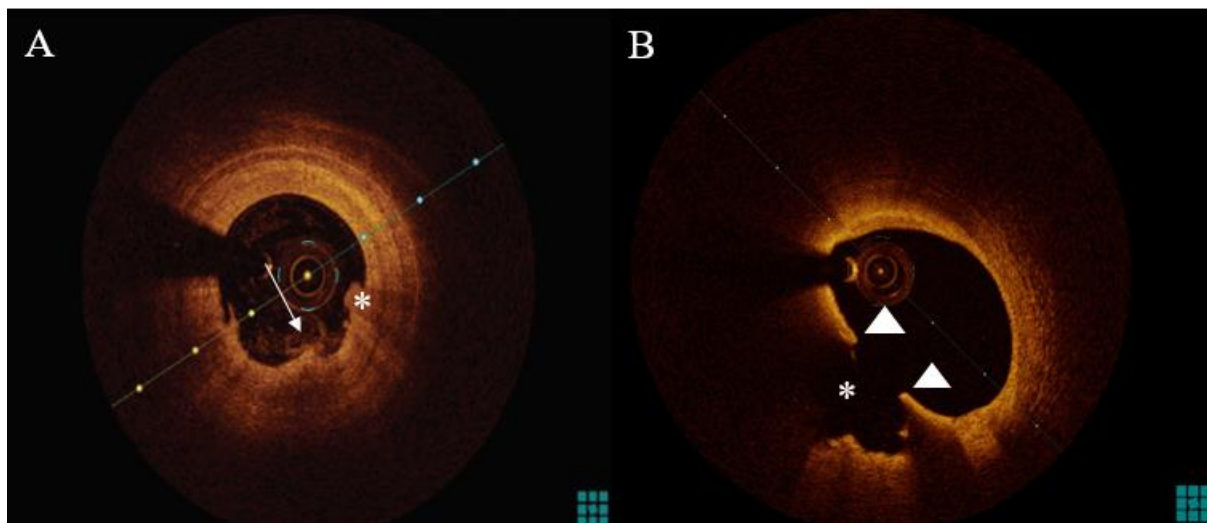


Glavni događaj koji dovodi do tromboze je ruptura plaka ili ređe erozija plaka, što rezultira ekspoziciji krvi ka visoko trombotičnim sub-endoeltnim komponentama plaka (Slika 1).



*Slika 1. Grafički prikaz razlike između erozije i rupture plaka.  
Preuzeto i adaptirano od: Libby P. 2017<sup>12</sup>*

Široka upotreba intrakoronarnog imidžinga poslednjih godina, posebno optičke koherentne tomografije (OCT), doprinela je boljem razumevanju rupture i erozije (Slika 2). Ruptura plaka obično nastaje iz lipidom bogatih ateroma sa brojnim makrofagima i tankom fibroznom kapom, dok kod površinske erozije ima relativno malo inflamatornih ćelija ali dosta elemenata ekstracelularnog matriksa karakterisanih nakupinama kolagena, proteoglikana i glikozaminoglikana. Kod rupture plaka predominantno dolazi do formiranja fibrinom bogatog crvenog tromba, a kod erozije trombocitima bogatog belog tromba [11]. Ruptura plaka je češći uzrok akutnog koronarnog sindroma gotovo u 2/3 slučajeva za razliku od erozije plaka koja se javlja u nešto manje od 1/3 slučajeva [12].



Slika 2. A – OCT nalaz erozije plaka, strelica ukazuje na područje erozije, \* - označava manji beli tromb. B- OCT nalaz rupture plaka, vrh strelice ukazuje na područje rupture, \* - pokazuje šupljinu u zidu suda koja je nastala usled rupture plaka. Materijal preuzet sa aparata Ilumien optis iz kateterizacione laboratorije IKVBV.

Histološke studije su identifikovale neke prediktore vulnerabilnosti plaka kao što su tanka fibrozna kapa, veliko lipidno jezgro i mnoštvo inflamatornih ćelija na ivicama plaka [13]. Kako i zašto dolazi do rupture plaka predmet je brojnih aktuelnih istraživanja. Brojni mehanizmi se dovode u vezu sa razvojem rupture kao što su cirkadijalni ritam, stresni događaji, naglo oslobađanje kortizola i adrenalina, kao i cirkumferencijalne biomehaničke sile koje deluju na ivicu plaka [14-16].

Aktuelni tretman ateroskleroze ogleda se u redukciji faktora rizika i primenom medikamentne terapije, pre svega statina koji deluju antiinflamatorno redukujući LDL i svojim pleotropnim efektima dovode do stabilizacije plaka i smanjivanja učestalosti koronarnih događaja.

### 1.3 Definicija i klasifikacija akutnog infarkta miokarda

Termin akutni infarkt miokarda treba koristiti kada postoji akutno miokardno oštećenje sa kliničkim dokazom miokardne ishemije i detekcijom porasta i/ili pada vrednosti srčanih troponina za jednu vrednost iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti i bar još jednim elementom od navedenih: simptomi miokardne ishemije, novonastale ishemijske EKG promene, razvoj patološkog Q zupca, imidžing dokaz novonastalog gubitka vijabilnosti miokarda ili novonastalog regionalnog ispada segmentne kinetike koji je konzistentan sa ishemijskom etiologijom, identifikacija koronarnog tromba na angiografiji ili autopsiji. U tabeli 1 prikazana je klinička klasifikacija različitih tipova akutnog infarkta miokarda [17].

---

**Tip 1**

Infarkt miokarda povezan sa ishemijom nastao kao posledica primarnog koronarnog događaja kao što je erozija plaka i/ili ruptura, fisura, disekcija.

---

**Tip 2**

Infarkt miokarda nastao kao posledica disbalansa između povećanih potreba za kiseonikom i/ili njegovim smanjenim snabdevanjem. Npr. koronarni spazam, anemija, aritmija, hipotenzija...

---

**Tip 3**

Iznenadna srčana smrt, uključujući srčani zastoj, često sa simptomima koji ukazuju na miokardnu ishemiju, udružen sa novonastalim blokom leve grane ili dokazom svežeg tromba u koronarnoj arteriji na angiografiji i/ili autopsiji ali nastanak smrti je pre uzimanja uzorka krvi za biohemijske analize ili u momentu pre porasta srčanih biomarkera u krvi.

---

**Tip 4a**

Infarkt miokarda povezan sa perkutanom koronarnom intervencijom (PKI).

---

**Tip 4b**

Infarkt miokarda nastao kao posledica tromboze stenta/skafolda dokumentovane na angiografiji ili autopsiji

---

**Tip 4c**

Infarkt miokarda nastao kao posledica instent restenoze

---

**Tip 5**

Infarkt miokarda nastao kao posledica koronarnog arterijskog bajpas grafta (CABG).

---

*Tabela 1. Klinička klasifikacija infarkta miokarda. Preuzeto i adaptirano od Thygesen K i saradnici<sup>17</sup>*

## 1.4 Epidemiologija

Ishemijska bolest srca najčešći je uzrok smrti u svetu i njena frekvenca je u porastu posebno u zemljama u razvoju. Međutim, prema poslednjim podacima u Evropi postoji opšti trend redukcije mortaliteta od ishemijske bolesti srca u protekle tri decenije [18]. Ishemijska bolest srca godišnje dovodi do 1.8 miliona smrtnih ishoda, odnosno 20% svih smrti u Evropi, mada postoje velike varijacije o njenoj učestalosti između evropskih država [19].

Najobimniji STEMI registar napravljen je u Švedskoj u kojoj je prema podacima iz 2015. godine incidenca za STEMI bila 58/100000 godišnje [20]. U drugim evropskim zemljama incidenca se kreće u širokom rasponu od 43-144/100000 godišnje [21].

Postoji konzistentan obrazac za STEMI u odnosu na pol i dob. Relativno je češći kod mlađih nego kod starijih pacijenata i češće se javlja kod muškaraca nego kod žena [22].

Prema izveštaju Američkog udruženja kardiologa (AHA) u poslednjoj deceniji učestalost STEMI značajno je manja zbog smanjenja broja pušača ali i primene medikamentne terapije (statini) [23]. Takođe, implementacija zakona o zabrani pušenja u nekim evropskim zemljama značajno je doprinela smanjenju učestalosti akutnog koronarnog sindroma [24,25].

Nekoliko skorašnjih studija istaklo je da postoji pad u akutnom i dugoročnom mortalitetu uzrokovanom STEMI pre svega zbog razvijene STEMI mreže, široke primene reperfuzione terapije u vidu primarne PKI ali i modernih antitrombotičnih lekova i sekundarne prevencije. Uprkos tendenciji pada, mortalitet je i dalje značajan. Prema podacima iz registara zemalja članica Evropskog udruženja kardiologa intrahospitalni mortalitet se kreće između 4 i 12%, dok je jednogodišnji mortalitet kod STEMI pacijenata prema angiografskim registrima oko 10% [26-28].

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" iz 2016. godine kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta u Srbiji sa udelom od 51.7%.

Stopa incidence akutnog infarkta miokarda je visoka u našoj zemlji i iznosi 207.2/100000, dok za akutni koronarni sindrom iznosi 274.7/100000. Stopa mortaliteta od akutnog infarkta miokarda iznosi 62.8/100000, dok je stopa mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma 64.2/100000. Dvostruko češće se javlja kod muškaraca sa najvećom incidencom posle 75 godina.

Ohrabrujuć je podatak da u skladu sa podacima iz razvijenih zemalja stopa incidence i mortaliteta za akutni infarkt miokarda pokazuje tendenciju pada u odnosu na podatke iz 2014. godine [29,30].

## 2.0 Dijagnostika akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta trebalo bi da se postavi već prilikom prvog medicinskog kontakta. Brzo i efikasno postavljanje dijagnoze od ključnog je značaja i čim je dijagnoza potvrđena, treba doneti odluku o vrsti reperfuzione terapije koja će biti primenjena. Praktično, lečenje bolesnika počinje u momentu kada je dijagnoza postavljena [31].

U većini slučajeva dijagnoza se može postaviti na osnovu kliničke slike (tipičan ili atipičan grudni bol) i elektrokardiografski registrovane novonastale perzistentne elevacije ST segmenta u najmanje dva odvoda [32].

## 2.1 Klinička slika bolesnika sa STEMI

Kod većine bolesnika sa STEMI postoji prodromalna faza gde dolazi do nastanka tegoba obično nekoliko dana pa čak i do četiri nedelje pre nastanka koronarnog događaja. Simptomi se javljaju kod svega 20% bolesnika unutar 24h.

Klinička slika može ići tipično sa pojavom jakog prolongiranog grudnog bola koji se propagira ka vratu, vilici, levom a nekad i ka desnom ramenu praćenog sa prenojavanjem, mukom, povraćanjem i sinkopom. Bitno je istaći da grudni bol često može biti prisutan i u prodromalnoj fazi, kada je kraćeg trajanja i spontanog prolaska [31,32].

Atipične tegobe mogu biti u vidu probadajućeg bola u grudima, bola u epigastrijumu, dispnee, pleuritičnog bola. Atipična prezentacija je češća kod pacijenata starijih od 75 godina, dijabetičara, dementnih ili onih sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Atipična klinička slika nije retka i često može zavarati pacijenta ali i lekara, te dovesti do odloženog postavljanja dijagnoze, a samim tim i odlaganja primene adekvatne terapije [33,34].

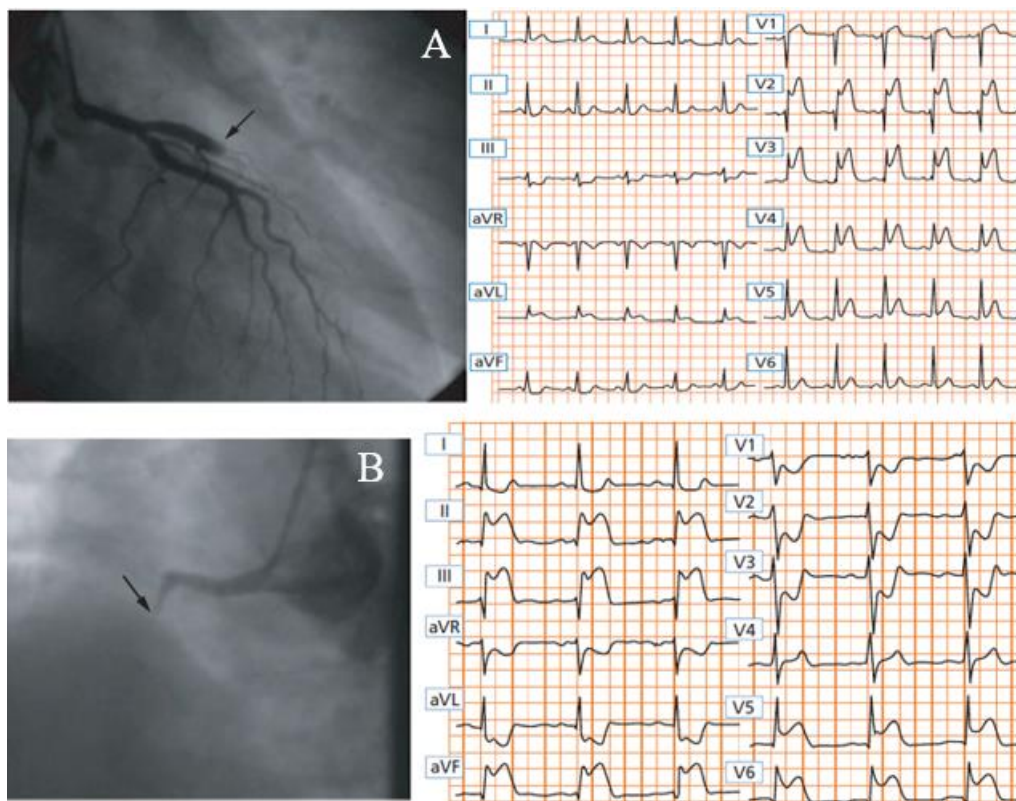
Fizički nalaz kod bolesnika sa STEMI je nespecifičan i može varirati od potpuno urednog nalaza do simptoma srčane slabosti pa i kardiogenog šoka.

## 2.2 Elektrokardiografija (EKG)

Najranije promene koje nastaju na elektrokardiografiji kao posledica akutno nastale okluzije koronarne arterije i prateće ishemije jesu devijacije ST spojnice, pre svega u vidu ST elevacije.

Prema kriterijumima Evropskog udruženja kardiologa ST elevacija upućuje na akutnu koronarnu okluziju u sledećim slučajevima: kada je elevacija ST segmenta prisutna u najmanje dva susedna odvoda visine 2.5 mm kod muškaraca mlađih od 40 godina, 2 mm kod muškaraca starijih od 40 godina ili 1.5 mm kod žena u odvodima V2-V3 i/ili 1mm u drugim odvodima, a u odsustvu hipertrofije leve komore i kompletnog bloka leve grane hisovog snopa (Slika 3), [31].

Nakon anamnestičkih podataka, sledeći korak u dijagnostici pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom jeste EKG. Veoma je važno poznavanje kriterijuma i prepoznavanje promena ST spojnice, jer će one direktno imati uticaj na primenu odgovarajućeg terapijskog algoritma, odnosno reperfuzione terapije [35].



Slika 3. A – Strelica na nalazu koronarografije pokazuje mesto okluzije LAD, dok se na EKG-u desno registruje elevacija ST segmenta u anteriornim odvodima sa diskretnom kontralateralnom denivelacijom. B – Strelica na nalazu koronarografije pokazuje mesto okluzije na RCA, dok se na EKG-u desno registruje elevacija ST segmenta u inferiornim odvodima sa kontralateralnom denivelacijom. Preuzeto i adaptirano od CW Hamm i saradnici<sup>32</sup>

Pored postavljanja dijagnoze, na osnovu EKG kriterijuma može se utvrditi i koji je koronarni krvni sud zahvaćen. Zbir visina elevacije ST segmenta u milimetrima može se koristiti za procenu veličine ishemijske zone. Shodno tome, ukoliko je zbir  $>12\text{mm}$  ukazuje da se radi o velikoj ishemijskoj zoni, te da će se uspostavljanjem reperfuzije spasiti veća zona ishemičnog miokarda. Poznavanje vektora ishemije omogućava predikciju okludiranog krvnog suda, pa čak i njegovog zahvaćenog segmenta što omogućava i ranu identifikaciju rizika [36,37].

Poremećaji sprovođenja često mogu nastati u akutnoj fazi STEMI i manifestovati se kao izraženi infra-hisni poremećaji sprovođenja u vidu novonastalog kompletnog bloka desne ili leve grane hisovog snopa. Ovi poremećaji sprovođenja uglavnom su pokazatelji lošeg ishoda zbog razvoja srčane insuficijencije tokom prvih nekoliko dana ili kasnijim postojanjem sklonosti za razvoj potencijalno malignih poremećaja ritma [38,39]. Elektrokardiografski se može pratiti i efekat uspostavljene reperfuzije, a pre svega kroz uspostavljanje rezolucije ST segmenta za više od 50%, pa čak i 70% u odnosu na vrednosti pre sprovođenja reperfuzione terapije. Praćenje ovih promena od velikog je značaja u prvih nekoliko sati od reperfuzionog tretmana [40].

Pored praćenja ST segmenta, jedan od pokazatelja uspostavljene reperfuzije je i postojanje akcelerantnog idioventrikularnog ritma (AIVR) koji sa više od 80% specifičnosti i 90% pozitivne prediktivne vrednosti ukazuje da je došlo do reperfuzije. Najverovatniji razlog za razvoj AIVR je reperfuziona lezija. AIVR se znatno ređe sreće nakon pPKI nego posle primene trombolitičke terapije [41-43].

Jedan od elektrokardiografskih parametara koji se intenzivno proučava unazad nekoliko decenija jeste QRS kompleks. Iako je predmet brojnih studijskih ispitivanja, dinamika promena širine QRS kompleksa nije do sada implementirana u rutinsku kliničku praksu.

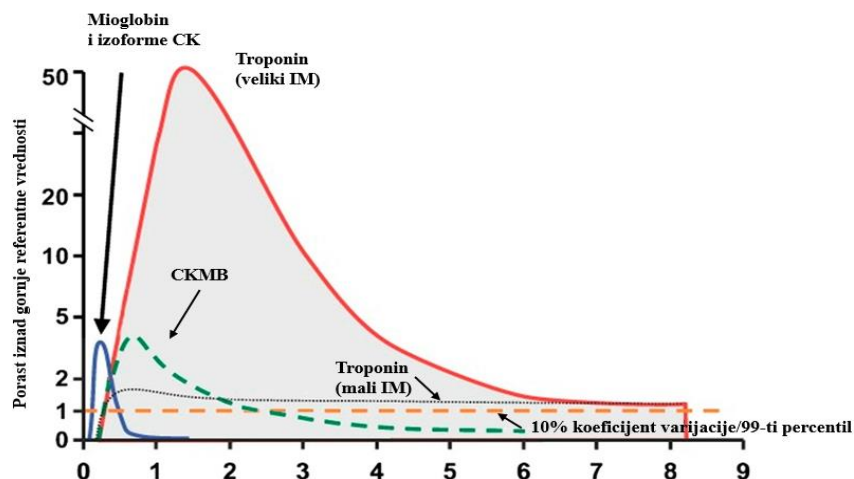
Iz svega navedenog može se zaključiti da je elektrokardiografija ključna kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda ne samo kao neophodno dijagnostičko sredstvo, već može biti korišćena i u prognostičke svrhe. Obzirom na široku dostupnost i jednostavnu primenu, EKG predstavlja dragoceno sredstvo za ranu predikciju intrahospitalnog, ali i dugoročnog ishoda bolesnika sa STEMI. Stoga je i sam predmet ovog istraživanja traganje za još jednim elektrokardiografskim markerom u cilju bolje identifikacije pacijenata sa povišenim rizikom.

## 2.3 Kardiospecifični enzimi

Prema aktuelnim smernicama dobre kliničke prakse za donošenje odluke o revaskularizaciji dovoljno je postojanje tipičnih simptoma i EKG promena. Porastom kardiospecifičnih enzima zapravo će se potvrditi dijagnoza STEMI. Detekcija povišenih vrednosti srčanih troponina iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti označava se miokardnom povredom. Ona se smatra akutnom ako postoji dinamika enzima u smislu porasta i smanjenja vrednosti srčanih troponina. Iako porast srčanih troponina ukazuje na postojanje nekroze kardiomiocita, oni ne ukazuju na patofiziološke mehanizme koji su doveli do njihovog porasta. Stoga ih je potrebno tumačiti u kontekstu kliničke slike ali i drugih dijagnostičkih metoda kao što su elektrokardiografija i ehokardiografija [17,31].

Bitno je naglasti i da je određivanje srčanih troponina (I i T) u perifernoj krvi značajno povećalo senzitivnost i specifičnost u odnosu na ranije markere mioglobina i MB izoenzima kreatin kinaze [44]. Danas je i sve veća primena visoko osetljivih troponina koji se sa visokom sigurnošću koriste za potvrđivanje dijagnoze infarkta miokarda, posebno u nejasnim situacijama u jedinicama trijaže [45].

Kod pacijenata sa STEMI nakon uspostavljanja mehaničke reperfuzije, dolazi do naglog ispiranja intersticijuma što dovodi do ranijeg višestrukog porasta markera miokardne nekroze i to je korisni neinvazivni marker epikardne reperfuzije. Na veličinu infarktne područja može ukazati i dalja dinamika kardiospecifičnih enzima (Slika 4), [46].



Slika 4. Dinamika kardiospecifičnih enzima kod bolesnika sa IM. Preuzeto i Adaptirano od

Anderson i saradnici<sup>44</sup>



### 3.0 Terapija STEMI

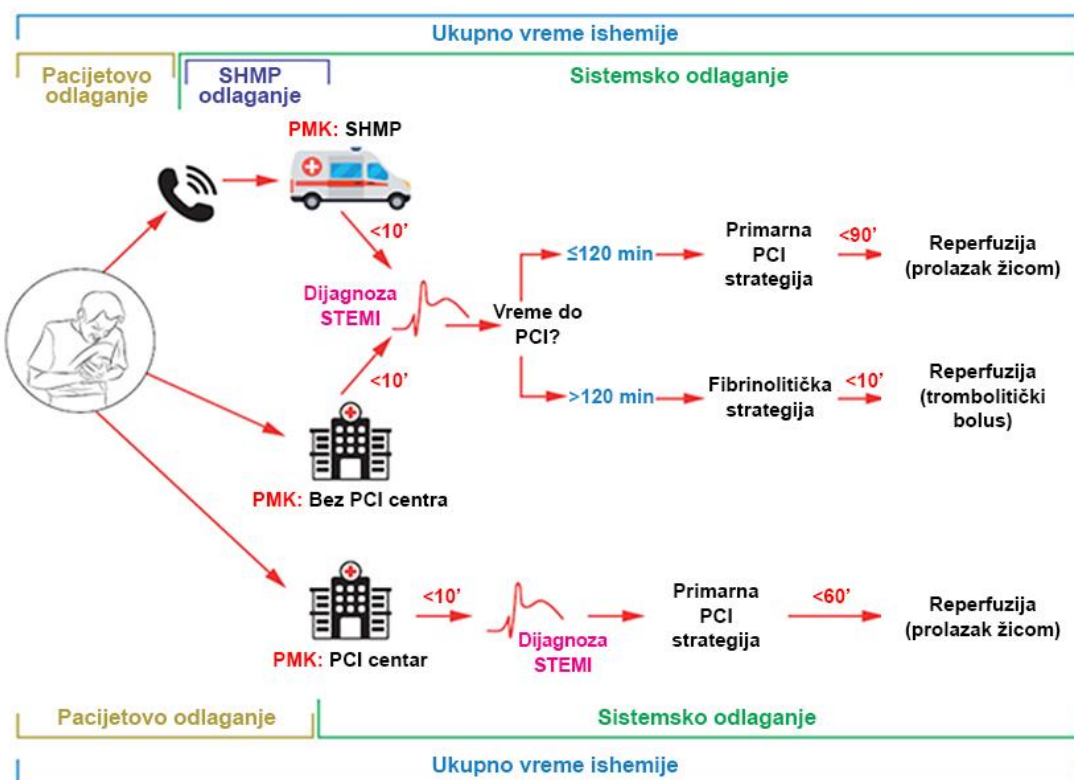
#### 3.1 Reperfuziona terapija

U proteklih 50 godina pristup lečenja ove životno ugrožavajuće bolesti se menjao, što je u velikoj meri uticalo i na intrahospitalni mortalitet. Uvođenje defibrilatora u jedinice intenzivne nege tokom 60-ih godina smanjilo je intrahospitalni mortalitet sa 30% na 15%. Potom je uvođenje fibrinolitičke terapije tokom 70-ih i 80-ih godina intrahospitalni mortalitet smanjilo na 7-10%, dok je uvođenje mehaničke reperfuzije sprovođenjem primarne PKI smanjilo intrahospitalni mortalitet na oko 5% [47].

Danas imamo dostupna dva osnovna vida reperfuzione terapije koja se primenjuju u akutnoj fazi STEMI:

1. medikamentna reperfuziona terapija koja se sprovodi primenom fibrinolitičkih lekova i
2. primenom primarne perkutane koronarne intervencije (pPKI) u cilju uspostavljanja mehaničke rekanalizacije krvnog suda koja podrazumeva balon dilataciju i/ili implantaciju stenta [31].

Kada postoji sumnja na STEMI, neophodno je pri prvom medicinskom kontaktu što pre uraditi 12-okanalni EKG kako bi se potvrdila dijagnoza i omogućilo što ranije započinjanje adekvatne reperfuzione terapije. Preporučeno je da se unutar prvih deset minuta pri prvom medicinskom kontaktu uradi EKG, te ukoliko je potvrđena dijagnoza STEMI, smatra se nultim momentom. Od tada je na lekaru koji je ostvario prvi medicinski kontakt odluka o modalitetu reperfuzione terapije. Ukoliko se radi o sredini u kojoj je razvijena STEMI mreža i pacijent se može transportovati unutar 120 minuta do otvaranja krvnog suda gde će proceduru raditi iskusan tim, pristupa se transportu. Ukoliko nema dostupnog PKI centra u blizini ili je potrebno više od 120 minuta do otvaranja krvnog suda, potrebno je unutar prvih 10 minuta ordinirati fibrinolitičku terapiju, a potom pacijenta transportovati u najbliži PKI centar (Slika 5), [31, 48-51].



Slika 5. Na šemi je prikazan način prezentacije pacijenta, i preporučeni vremenski okviri za sprovođenje adekvatne reperfuzione terapije. Preuzeto i adaptirano od: Ibanez B i saradnici 2018<sup>31</sup>

Insistiranje na brzom postavljanju dijagnoze i započinjanje terapije ima za cilj da skрати totalno ishemijsko vreme koje zapravo čini odlaganje pacijenata, odnosno momenat od pojave tegoba do poziva službe hitne medicinske pomoći ili javljanja u nadležnu ustanovu, kao i sistemsko odlaganje koje zavisi od obučenosti lekara, razvijenosti i dostupnosti STEMI mreže.

Rezultati "STREAM" studije (STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) pokazale su povoljan efekat farmako-invazivnog pristupa, gde je pokazano da primena fibrinolitičke terapije, praćena potom ranom invazivnom strategijom ima povoljne rezultate [52]. Takođe dosadašnja istraživanja pokazala su postojanje benefita u vidu redukcije mortaliteta kod prehospitalne primene fibrinolitičke terapije u odnosu na intrahospitalnu [47,53].

Oba oblika reperfuzione terapije najbolje rezultate daju ukoliko se primene unutar prvog sata od nastanka infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, a mogu se primeniti najduže do 12 sati od nastanka koronarnog incidenta. Kako je oštećenje miokarda u pozitivnoj korelaciji sa vremenom, posledice infarkta biće opsežnije i ishod bolesti teži ukoliko se reperfuzija uspostavi kasnije. Ipak u pojedinim slučajevima kod kojih je proteklo više od 12 do 48 sati od nastanka infarkta miokarda treba razmotriti primenu reperfuzije, primarno PKI, jer su brojna studijska istraživanja nedvosmisleno pokazala postojanje koristi mehaničke reperfuzije u odnosu na medikamentni tretman [47, 54]. Kod stabilnih pacijenata kod kojih je prošlo 3-28 dana od akutnog infarkta miokarda, rutinska primena PKI u odnosu na medikamentni tretman nije pokazala benefit (Tabela 1), [55,56].

Preporuka	Preporučena klasa	Nivo dokaza
<b>Antitrombocitna terapija</b>		
Reperfuziona terapija indicovana je kod svih pacijenata sa simptomima ishemije $\leq 12$ h i perzistentnom elevacijom ST segmenta.	I	A
Primarna PKI je preporučena strategija u odnosu na fibrinolizu u skladu sa vremenskim okvirima.	I	A
Ukoliko primarna PKI ne može biti pravovremeno realizovana nakon dijagnoze STEMI, fibrinolitička terapija je preporučena unutar 12h od početka simptoma ukoliko nema kontraindikacija.	I	A
U odsustvu elevacije ST segmenta primarna PKI strategija indicovana je kod pacijenata sa suspektom ishemijom, simptomima koji ukazuju na IM i bar jednim od sledećih kriterijuma: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemodinamska nestabilnost ili kardiogeni šok</li> <li>• rekurentan ili konstantan bol u grudima refrakteran na medikamentnu terapiju</li> <li>• životno ugrožavajuće aritmije ili srčani zastoj</li> <li>• mehaničke komplikacije IM</li> <li>• akutna srčana slabost</li> </ul>	I	C

<ul style="list-style-type: none"> <li>rekurentna dinamika ST segmenta ili T talas, posebno sa intermitentnom elevacijom ST segmenta.</li> </ul>		
Rana angiografija (unutar 24h) preporučena je ako su se simptomi potpuno povukli i ukoliko je ST segment u potpunosti normalizovan ili nakon davanja nitroglicerina (ukoliko nema ponavljanja simptoma ili ST segmentne elevacije).	I	C
Kod pacijenata kod kojih je prošlo >12h od nastanka tegoba primarna PKI indikovana je ukoliko su prisutne tegobe koje ukazuju na ishemiju, hemodinamska nestabilnost ili životno ugrožavajuće aritmije.	I	C
Rutinska primarna PKI može se razmotriti kod pacijenata koji se javljaju kasno nakon nastanka simptoma (12-48h).	IIa	B
Kod asimptomatskih pacijenata rutinska PKI okludirane infarktne arterije >48h od početka STEMI nije indikovana.	III	C

*Tabela 1. ESC preporuke za strategiju primene reperfuzione terapije. Preuzeto i adaptirano od Ibanez<sup>31</sup>*

### 3.2 Primarna perkutana koronarna intervencija

Primarna perkutana koronarna intervencija je hitna procedura tokom koje se angioplastikom i/ili implantacijom stenta uspostavlja reperfuzija u infarktnoj arteriji. Pokazano je da centri sa visokim volumenom pPKI koje izvode iskusni timovi 24/7 imaju manji mortalitet u odnosu na centre sa malim volumenom [57,58].

Ranija poređenja intrahospitalne fibrinolitičke terapije u odnosu na primarnu PKI pokazala su da je mehanička rekanalizacija krvnog suda praćena sa boljim ishodom i manje neželjenih događaja [59]. Duža odlaganja mehaničke reperfuzije u korelaciji su sa lošim kliničkim ishodom [60,61].

Uspešnost reperfuzije, odnosno ponovne prolaznosti infarktne arterije nakon pPKI gradira se putem TIMI protoka (Thrombolysis In Myocardial Infarction):

- TIMI 0 – protok ne postoji,
- TIMI 1 – kontrast prolazi kroz arteriju ali je ne ispunjava do kraja,
- TIMI 2 – kontrast prolazi do kraja kroz infarktnu arteriju ali je sporiji i slabiji u odnosu na

ostale koronarne krvne sudove i

- TIMI 3 – protok nakon rekanalizacije je normalan kao i u ostalim krvnim sudovima [1].

Pored praćenja protoka kroz koronarne arterije (TIMI klasifikacija), prati se i parenhimno prebojavanje miokarda kontrastom, kao i njegovo ispiranje iz miokarda. Parenhimno prebojavanje kontrastom ima izgled zamućenog stakla i potrebno je snimati najmanje tri srčana ciklusa nakon injekcije kontrasta. Određivanje miokardnog prebojavanja mora se vršiti u istoj fazi srčanog ciklusa, najčešće prilikom sistole, jer je prebojavanje tkiva u dijastoli manje vidljivo.

Postoje četiri stepena miokardnog prebojavanja prilikom njegovog gradiranja i označava se kao TMPG (TIMI myocardial perfusion grade).

- TMPG-0 - kad nema prebojavanja tkiva, dakle arterija se može ispuniti ali kontrast ne dolazi do mikrocirkulacije u teritoriji date arterije i ne prebojava tkivo,
- TMPG-1 - kontrast sporo ulazi u mikrocirkulaciju ali se u njoj dugo zadržava, tj. ne ispira se u periodu od 30 sekundi, do sledeće injekcije kontrasta,
- TMPG-2 – kontrast sporije boji ugroženu arteriju (ako se radi o infarktu miokarda) i ne ispira se u periodu od tri srčana ciklusa, ali se ipak nepotpuno ispere u periodu od 30 sekundi od davanja kontrasta i
- TMPG-3 – kontrast brzo ulazi u miokard, prebojava ga kao zamućeno staklo ukoliko je u pitanju akutni infarkt miokarda, ugrožena zona jednako se prebojava kao i deo koji nije zahvaćen infarktom i brzo dolazi do ispiranja kontrasta, tj. intenzitet prebojavanja brzo se smanjuje tokom perioda od tri srčana ciklusa.

Ova saznanja ističu značaj tkivnog nivoa perfuzije u određivanju kliničkog ishoda [62].

Ukoliko se prilikom završene revaskularizacije krvnog suda ne uspostavi perfuzija u infarktnom području, taj fenomen se naziva no-reflow. Do razvoja ovog fenomena dolazi kao posledica više mogućih događaja tokom procedure, kao što su embolizacija mikrocirkulacije trombotičnim masama ili debrisom bogatim ateromatoznim lipidima, endotelne disfunkcije, inflamacije, reperfuzione povrede i miokardnog edema [63,64].

Kratkoročni i dugoročni klinički ishod ozbiljan je kod pacijenata sa no-reflow fenomenom nakon pPKI. Rizik od intrahospitalnog mortaliteta raste za više od 10 puta u poređenju sa pacijentima kod kojih nije došlo do ove komplikacije [65]. Adekvatan tretman „no reflow“ fenomena i

uspostavljanje protoka smanjuje neželjene događaje i ima povoljan uticaj na kasniji remodeling leve komore [66]. Postoje različite terapijske opcije koje se zasnivaju pre svega na intrakoronarnom davanju sledećih medikamenata: adenzina, verapamila, nikorandila, papaverina, nitroprusida, nitroglicerina, adrenalina i inhibitora gliko proteinskih receptora IIb/IIIa [67-69].

### **3.3 Medikamentna terapija STEMI**

#### **3.3.1 Antiagregaciona i antikoagulantna terapija**

Medikamentna terapija kod pacijenata sa STEMI započinje se pri prvom medicinskom kontaktu uvođenjem antiagregacione terapije, pre svega davanjem aspirina u dozi od 150-300 mg per os ili intra venski ukoliko pacijent nije u mogućnosti da guta. Uz aspirin preporučuje se uvođenje potentnog P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitora u udarnoj dozi, ticagrelora ili prasugrela. Klopidoogrel je preporučen ukoliko ova dva nisu dostupna ili su kontraindikovana. Antikoagulantna terapija u vidu nefrakcionisanog heparina, nisko molekularnog heparina ili bivaliruda (ako je postojala heparinom indukovana trombocitopenija) daje se tokom procedure (Tabela 2). Uvođenje glikoproteinskih IIb/IIIa inhibitora ne preporučuje se pre procedure, već samo kao izlazna strategija nakon nezadovoljavajućih rezultata pPKI ili većih trombnih masa [31]. Potrebno je istaći da je u akutnoj fazi STEMI bitno izbeći nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), jer je pokazano da ovi lekovi dovode do povećanog rizika od smrtnih ishoda, reinfarkta, ruptore miokarda kao i drugih komplikacija [70]. Takođe, potentne P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> inhibitore (ticagrelor i prasugrel) treba izbegavati kod pacijenata koji uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju, kao i kod onih koji su ranije preboleli hemoragijski inzult ili imaju umerenu do tešku jetrenu insuficijenciju.

Kod pacijenata koji su preboleli akutni koronarni događaj povišen je kardiovaskularni rizik tokom prve godine, te im se u tom periodu preporučuje primena dvojne antiagregacione terapije. Potom se nastavlja sa jednim antiagregacionim lekom, najčešće aspirinom. Produžena antiagregaciona terapija u periodu od 36 meseci može se razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom od ponovnog ishemijskog događaja, ali sa niskim rizikom od krvarećih komplikacija [31, 71-73].

Preporuka	Preporučena klasa	Nivo dokaza
<b>Antitrombocitna terapija</b>		
Potentni inhibitori P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> receptora (prasugrel ili ticagrelor) ili klopidogrel ako prethodni nisu dostupni ili postoji kontraindikacija, uvode se pre pPKI i kao terapija održavanja tokom 12 meseci.	I	A
Aspirin (per os ili i.v.) za sve pacijente bez kontraindikacija.	I	B
GP IIb/IIIa ako ne postoje dokazi za obnovljeni protok ili trombotske komplikacije	IIa	C
Može se razmotriti primena cangrelora kod pacijenata koji nisu primali inhibitore P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> receptora.	IIb	A
<b>Antikoagulantna terapija</b>		
Antikoagulantna terapija preporučuje se zajedno sa antitrombocitnom terapijom svih pacijenata kod kojih se izvodi pPKI.	I	C
Preporučuje se rutinska upotreba nefrakcionisanog heparina.	I	C
Kod pacijenata sa heparin indukovanom trombocitopenijom preporučuje se upotreba bivalirudina.	I	C
Može se razmotriti i.v. primena enoksaparina	IIa	A
Može se razmotriti primena bivalirudina	IIa	A
Fondaparinux se ne preporučuje u pPKI	III	B

Tabela 2. ESC preporuke za periproceduralnu i postproceduralnu antitrombocitnu i antikoagulantnu terapiju u pacijenata kod kojih je izvedena primarna PCI  
Preuzeto i adaptirano: Ibanez i saradnici (2018)<sup>31</sup>

### 3.3.2 Ostala rutinska medikamentna terapija u STEMI

Pored primene pomenute antitrombotske terapije, veliki značaj u lečenju bolesnika sa STEMI, kako u akutnoj fazi bolesti, tako i u dugoročnoj terapiji, ima i primena beta blokatora, ACE inhibitora/AR blokatora i statina (Tabela 3).

Primena beta blokatora u terapiji bolesnika sa STEMI ima veliki značaj tokom akutne faze ali i u dugoročnoj terapiji. Ipak, u akutnoj fazi treba biti oprezan prilikom njihove primene, pošto se ne bi smeli ordinirati kod bolesnika sa razvijenim znacima akutne srčane slabosti kao i kod bolesnika sa sprovodnim smetnjama. Kod pacijenata kod kojih nema kontraindikacija za uvođenje beta

blokatora u terapiju, ovi lekovi dovode do smanjenja rizika od pojave malignih poremećaja ritma [75]. Rezultati novijih istraživanja ukazuju da rana primena beta blokatora, pre svega metoprolola, dovodi do smanjenja reperfuzione lezije redukcijom mikrovaskularne opstrukcije, te na taj način smanjuje i veličinu infarktne područja [76-78].

Dugoročna primena beta blokatora pokazuje najveću korist kod pacijenata sa sniženom istisnom frakcijom i hroničnom srčanom insuficijencijom nakon STEMI [79-80]. Kod pacijenata sa očuvanom istisnom frakcijom primena beta blokatora nakon STEMI i dalje je predmet debate. Naime, podaci iz registara na velikim uzorcima pacijenata su oportuni, a ističe se nedostatak randomizovanih kontrolisanih studija koje su ispitivale primenu beta blokatora nakon mehaničke reperfuzije u STEMI bolesnika sa očuvanom istisnom frakcijom [81-83]. Aktuelna preporuka Evropskog udruženja kardiologa za lečenje STEMI bolesnika predlaže da se razmotri rutinska primena beta blokatora u akutnoj fazi i potom nastavi kao dugoročna terapija [31].

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) smanjuju učestalost fatalnih i nefatalnih neželjenih kardioloških događaja kod bolesnika sa STEMI. Velika klinička korist pokazana je u visoko rizičnim podgrupama, kao što su bolesnici sa sniženom istisnom frakcijom leve komore <40%, srčanom slabosti, STEMI prednjeg zida i ranijim IM. Shodno tome preporučeno je njihovo uvođenje već u prva 24 časa od nastanka koronarnog incidenta. Rutinska dugoročna terapija sa ACE inhibitorima kod pacijenata sa očuvanom istisnom frakcijom nakon STEMI ima manju kliničku korist. Evropsko i Američko udruženje kardiologa preporučuju da se razmotri njihovo uvođenje kod svih pacijenata ukoliko nema kontraindikacija. Ukoliko postoji intolerancija na ACE inhibitore, isti se mogu zameniti sa ARB blokatorima [31, 84-86].

Statini imaju veliki značaj u lečenju bolesnika sa STEMI, ne samo u sklopu sekundarne prevencije kroz njihov efekat smanjenja vrednosti lipida, već i u akutnoj fazi koronarnog događaja. Pokazano je da statini moduliraju nekoliko mehanizama patogeneze akutnog koronarnog sindroma uključujući inflamaciju, oksidativni stres, endotelnu disfunkciju i trombozu. Mehanizam ovih plejotropnih efekata statina ostvaruje se njihovim inhibiranjem sinteze isoprenoida, što dovodi do inhibicije stvaranja signala između intracelularnih molekula kao što su Rho, Rac i Cdc42. Nekoliko randomizovanih studija pokazalo je da primena visoke doze statina od rane faze akutnog koronarnog sindroma pruža veću zaštitu od kardioloških neželjenih događaja ili smrti u odnosu na nižu dozu statina.



Ezetimib se može uvesti u terapiju kod pacijenata koji ne tolerišu statine. Evropsko udruženje kardiologa preporučuje rano uvođenje statina u visokoj dozi, kao i njihovu primenu tokom dugoročne terapije [31, 87-90].

Antagonisti receptora mineralokortikoida/aldosterona imaju veliki značaj kod bolesnika sa sniženom istisnom frakcijom <40% nakon STEMI, kao i kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom jer dovode do smanjenja morbiditeta i mortaliteta. Njihova primena kod pacijenata koji su preboleli STEMI sa očuvanom istisnom frakcijom još uvek je nedovoljno ispitina i predmet je novih randomizovanih studija [31].

Preporuka	Preporučena klasa	Nivo dokaza
<b>Betablokatori</b>		
Peroralna primena beta blokatora je indikovana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i/ili LKEF≤40% ukoliko nema kontraindikacija.	I	A
Intravenska primena beta blokatora može se razmotriti u momentu prezentacije kod pacijenata koji se podvrgavaju primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji ukoliko nema kontraindikacija, znakova srčane slabosti i ukoliko je sistolni pritisak >120 mmHg	IIa	A
Rutinska peroralna terapija beta blokatorima može se razmotriti tokom hospitalizacije i potom biti nastavljena kod pacijenata bez kontraindikacija.	IIa	B
Ne preporučuje se intravenska primena beta blokatora kod pacijenata sa hipotenzijom, akutnom srčanom insuficijencijom, kompletnim AV blokom ili ozbiljnom bradikardijom.	III	C
<b>Terapija za smanjenje lipida</b>		
Preporučuje se započinjanje terapije statinima u visokoj dozi što je pre moguće i nastaviti u terapiji održavanja ukoliko nema kontraindikacija.	I	A
Cilj je postići LDL-C <1.8 mmol/l (70 mg/dl) ili redukcija za 50% ako su bazalne vrednosti LDL-C između 1.8 – 3.5 mmol/l (70-135 mg/dl).	I	B
Preporučuje se što pre uraditi lipidogram kod pacijenata sa STEMI nakon prezentacije.	I	C
Kod visoko rizičnih pacijenata sa LDL-C ≥ 1.8 mmol/l (≥70 mg/dl) uprkos maksimalnoj tolerišućoj dozi statina, razmotriti dalju terapiju za redukciju LDL-C.	IIa	A
<b>ACE inhibitori/AR blokatori</b>		
ACE inhibitori preporučeni su od prva 24 časa nakon STEMI kod pacijenata sa znacima srčane slabosti, sistolne disfunkcije LK, dijabetesom ili STEMI prednjeg zida.	I	A

AR blokatori, preferirajući valsartan, alternativa su kod pacijenata sa srčanom slabosti i/ili disfunkcijom LK, posebno kod onih koji ne tolerišu ACE inhibitore.	Ila	A
<b>Antagonisti receptora mineralokortikoida</b>		
ARM se preporučuju kod pacijenata sa LKEF $\leq 40\%$ i srčanom slabosti, dijabetesom, a koji već dobijaju ACE inhibitore i beta blokatore, ali bez bubrežne insuficijencije i hiperkalijemije.	I	B

Tabela 3. ESC preporuke za rutinsku terapiju u akutnoj, subakutnoj fazi kao i terapiji održavanja kod pacijenata sa STEMI. Preuzeto i adaptirano: Ibanez i saradnici (2018)<sup>31</sup>

#### 4.0 Reperfusiono oštećenje miokarda

Pojam reperfusionog oštećenja miokarda uvodi *Jennings* sa saradnicima još 1960. godine. Oni su pri eksperimentima na srcu psa uočili histološke promene koje nastaju nakon reperfuzije i zaključili da reperfuzija zapravo ubrzava nekrozu ireverzibilno ishemijski oštećenih kardiomiocita [91]. Ovo otkriće usledilo je dve godine nakon prve primene streptokinaze, odnosno započinjanja "revolucije" u lečenju akutnog infarkta miokarda, uvođenja reperfuzione terapije. Iako su inicijalne studije osporile primenu fibrinolitičke terapije, ona svoju "revoluciju" započinje od 1979. godine, a posebno od 1986. godine nakon objavljivanja GISSI studije koja je validirala primenu streptokinaze i postavila terapijske protokole. Gotovo istovremeno sa započinjanjem ere fibrinolitičke terapije, započinje i era mehaničke rekanalizacije krvnog suda perkutanom koronarnom intervencijom [92,93].

Široka primena reperfuzione terapije kod bolesnika sa STEMI dovodi do intenzivnije potrebe za razmatranjem reperfuzione lezije i pokušajem njenog smanjenja.

#### 4.1 Mikrovaskularna opstrukcija

Mikrovaskularna opstrukcija je ireverzibilan oblik reperfuzione lezije miokarda u sklopu koje dolazi do smrti endotelnih ćelija i kardiomiocita. Sama etiologija mikrovaskularne opstrukcije nije dovoljno poznata ali se smatra da nekoliko faktora utiče na njen razvoj:

- Embolizacija debrisa sa mesta okluzije,
- Oslobođanje vazokonstriktornih, trombogenih i inflamatornih medijatora i
- Strukturalni kolaps kapilarnog korita [94-96].

Mikrovaskularna opstrukcija tokom primarne perkutane koronarne intervencije manifestuje se kao narušen protok nakon implantacije stenta, odnosno pojava "no reflow" fenomena (TIMI protok

≤2) kao i smanjenim miokardnim prebojavanjem. Istraživanja sa različitim vizualizacionim metodama (ehokardiografija, SPECT i MR srca) sprovedena nakon pPKI pokazala su da čak 30-40% pacijenata sa normalnim TIMI 3 protokom imaju znake reperfuzione lezije. Postojanje mikrovaskularne opstrukcije nakon pPKI vezano je sa većom infarktnom zonom, lošijom istisnom frakcijom leve komore, kasnijim remodelingom leve komore kao i lošijim kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ishodom. Jedan od pokazatelja mikrovaskularne opstrukcije i reperfuzione lezije je perzistiranje ST elevacije u elektrokardiogramu nakon mehaničke rekanalizacije krvnog suda. U zonama teške mikrovaskularne opstrukcije dolazi do ekstravazacije eritrocita koja vodi intramiokardnom krvarenju u infarktnoj zoni i to je fenomen koji se može registrovati na magnetnoj rezonanci srca [97-100].

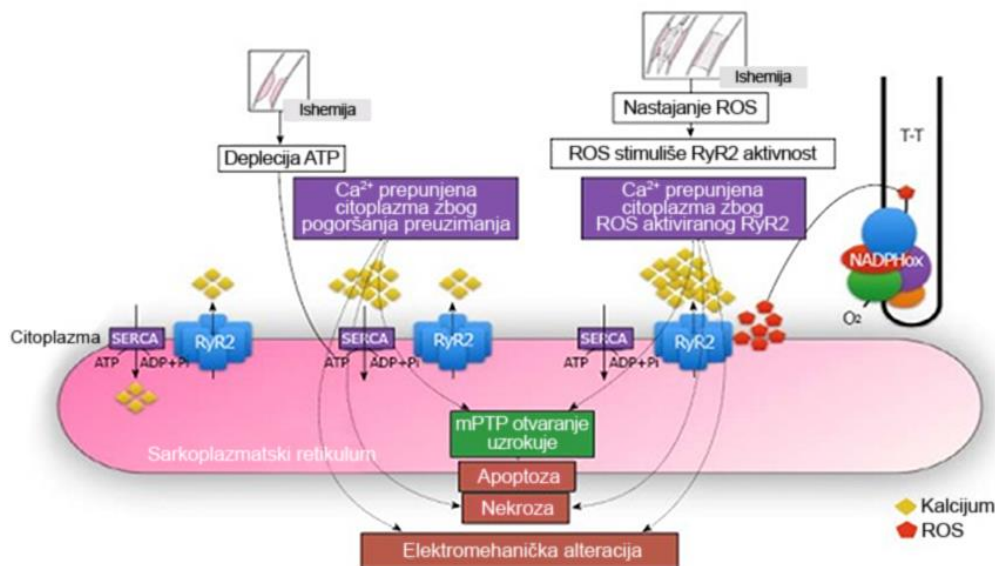
#### **4.2 Biohemijske karakteristike reperfuzione povrede**

U momentu kada dođe do uspostavljanja protoka kroz okludiran krvni sud implantacijom stenta ili fibrinolitičkom terapijom, uspostavlja se dotok krvi u infarktno područje, što vodi povećanom dotoku O<sub>2</sub> i pokreće kaskadu biohemijskih procesa koji doprinose razvoju reperfuzione lezije. Smatra se da reperfuziona lezija može dodatno oštetiti i do 50% infarktne područja [64].

Naime, oksidativni stres dovodi do poremećaja u funkciji sarkolemalne Ca<sup>2+</sup> ATP-azne pumpe koja vodi smanjenom izlasku Ca<sup>2+</sup> iz ćelije, kao i depresiji funkcije Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-azne aktivnosti što rezultira povećanom ulasku Ca<sup>2+</sup> [103]. Oksidativni stres takođe dovodi do depresije funkcije sarkoplazmatične Ca<sup>2+</sup> ATP-azne pumpe i tako inhibira sekvestraciju Ca<sup>2+</sup> iz citoplazme kardiomiocita [104]. Novija istraživanja pokazala su da povećano stvaranje reaktivnih vrsta kiseonika (eng. reactive oxygen species - ROS) koje nastaje u reperfuziji dovodi do porasta intracelularnog kalcijuma, jer vodi intenzivnijoj stimulaciji RyR2 gena koji kontroliše aktivnost RyR receptora odgovornog za funkciju kalcijumskih kanala [105,106].

U prvim minutima nakon uspostavljanja reperfuzije kao odgovor na povećanje intracelularnog kalcijuma, oksidativni stres i depleciju ATP-a, dolazi do povećane propustljivosti mitohondrijalne transportne pore (eng. Mitochondrial permeability transition pore - MPTP) što dovodi do povećane oksidativne fosforilacije i ćelijske smrti [107,108].

Na slici 6 shematski je prikazan mehanizam ćelijskog oštećenja usled oksidativnog stresa u reperfuzionoj leziji.



Slika 6. Centralna uloga kalcijuma u elektromehaničkoj disocijaciji kardiomiocita nakon reperfuzije. RyR: Kanal ryanodinskog receptora. SERCA: Sarko/ endoplazmatski retikulum  $Ca^{2+}$ -ATP-aza, mPTP: Mitohondrijalna permeabilna pora,  $Ca^{2+}$  - kalcijum; ROS – reaktivne vrste kiseonika. Preuzeto i adaptirano od González-Montero J i saradnici<sup>106</sup>

Reperfuziono oštećenje miokarda pokreće inflamatorni odgovor koji je neophodan za zarastanje i stvaranje ožiljka nakon infarkta, ali može dodatno produbiti oštećenje. Unutar prvih 6 sati od reperfuzije miokarda dolazi do povećanog stvaranja hemoatraktanata kao što su različiti citokini, komplement i ROS od strane oštećenih endotelih ćelija i kardiomiocita koji privlače neutrofile u zonu infarkta. Neutrofilu u miokardno tkivo dospevaju posredstvom ćelijskih adhezionih molekula i dovode do oslobađanja proteolitičkih enzima i slobodnih kiseoničnih radikala. Nije u potpunosti poznato da li je ovo odgovor na smrt kardiomiocita ili sam infarkt [109]. Studije na animalnim modelima u kojima je primenom antitela na adhezione ćelijske molecule P-selektin i ICAM-1 dale su povoljne rezultate. Primena antiinflamatornih medikamenata kod pacijenta sa STEMI nije uticala na reperfuzionu leziju i ishod [110-113].

#### **4.4 Različiti terapijski modaliteti reperfuzione lezije**

Unazad više godina sprovedena su brojna istraživanja u traganju za modalitetom kojim bi se smanjila reperfuziona lezija. Iako su prva ispitivanja na animalnim modelima bila obećavajuća, kasnije kliničke studije kod pacijenata sa STEMI nisu dala očekivane rezultate [114-116].

##### **4.3.1 Ishemijsko postkondicioniranje**

Stat i saradnici su nakon eksperimentalnih ispitivanja na animalnim modelima postavili koncept ishemijskog postkondicioniranja [117]. Protokol koji su koristili kako bi smanjili reperfuzionu leziju sastojao se od četiri ciklusa tokom kojih je u trajanju od jednog minuta balon bio insufliran u krvnom sudu, odnosno dovodio je do ponovne okluzije, a potom bi bio eksufliran u trajanju od jednog minuta. Iako su rezultati prve kliničke studije bili obećavajući, kasnije kliničke studije u kojima je korišćen isti protokol sa kasnijom magnetnom rezonancom srca u cilju evaluacije infarktne reperfuzione lezije nisu uspele da pokažu benefit ishemijskog postkondicioniranja [118,119].

##### **4.3.2 Udaljeno ishemijsko kondicioniranje**

Fenomen udaljenog ishemijskog kondicioniranja podrazumeva terapijsku intervenciju na organu koji je udaljen od srca. U ovom terapijskom modalitetu kardioprotektivni efekat sprovodi se neinvazivno kroz tri petominutna ciklusa umerene neletalne ishemije ekstremiteta i reperfuzije ostvarane naduvavanjem i izduvavanjem manžetne za merenje krvnog pritiska postavljene na nadlakticu. Sam mehanizam kardioprotekcije nije dovoljno poznat, a smatra se da je posledica neuroregulatornih uticaja.

Botker i saradnici su u randomizovanoj studiji na 333 pacijenta pokazali da je ova metoda bezbedna kao i da doprinosi smanjenju reperfuzione lezije. U toku je velika randomizovana multicentrična studija (CONDI2/ERIC-PPCI) čiji rezultati bi mogli dati odgovor na značaj udaljenog ishemijskog kondicioniranja [120-122].

### 4.3.3 Terapijska hipotermija

Kao i kod ishemijskog postkondicioniranja, eksperimentalna ispitivanja na različitim animalnim modelima pokazala su da umerena hipotermija pre uspostavljanja reperfuzije kroz okludiranu infarktenu arteriju dovodi do redukcije veličine infarktne zone. Shodno tome primena hipotermije nametnula se kao jedan od obećavajućih terapijskih modaliteta koji bi kao dodatak pPKI doprineo smanjenju infarktne zone i poboljšanju kliničkog ishoda [123-125].

Do sada je sprovedeno nekoliko randomizovanih studija (COOL-MI, ICE-IT, CHILL MI, COOL-AMI PILOT i VELOCITY ) koje su pokazale da se hipotermija može bezbedno primeniti kao dodatak pPKI proceduri, ali nije dovela do smanjenja infarktne zone. Očekuju se rezultati još jedne studije koja je u toku (COOL AMI - PIVOTAL) sa potentnijim aparatom za postizanje intravaskularne hipotermije [126].

### 4.4.4 Uloga imunosupresije u prevenciji reperfuzione lezije

Poremećaji koji nastaju na nivou mitohondrija imaju značajnu ulogu u razvoju reperfuzione lezije i propadanju kardiomiocita. Povećana propustljivost MPTP dovodi do oksidativne fosforilacije i ćelijske smrti. Na animalnim modelima uočeno je da je MPTP kanal zatvoren tokom ishemije, a da do njegovog otvaranja dolazi u momentu reperfuzije [127].

Poznato je da imunosupresiv cyclosporine potentan inhibitor MPTP dovodi do smanjenja njegove permeabilnosti, te na taj način čuva ćeliju od smrti. Upravo ovaj efekat mogao bi rezultirati u smanjenju reperfuzione lezije i veličine infarktne zone. Iako je mala studija koju su sproveli Piot i saradnici pokazala benefit primene cyclosporina, velika multicentrična "CIRCUS" studija pokazala je da primena cyclosporina nema benefit u odnosu na placebo [128,129].

Uspostavljanje reperfuzije je neophodno kako bi se prekinulo dalje oštećenje miokarda ishemijom, ali sa druge strane, sama reperfuzija doprinosi miokardnom oštećenju. Reperfuziono oštećenje nije malo i ono može činiti i do 50% ukupnog oštećenja srčanog tkiva u infarktu. Intenzivna studijska ispitivanja ukazuju na značaj pronalaženja adekvatnog terapijskog modaliteta kojim bi se smanjila reperfuziona lezija.

## 5.0 Postinfarktni remodeling leve komore

Remodeling leve komore je proces tokom kojeg dolazi do promene oblika, dimenzija i funkcije leve komore. Regulisan je mehaničkim, neurohumoralnim i genetskim faktorima. Remodeling može biti fiziološki i javlja se tokom rasta i razvoja, kao i kod sportista, odnosno patološki koji najčešće nastaje kao posledica infarkta miokarda, ali i kardiomiopatija, miokarditisa, hipertenzije ili valvularnih bolesti. Glavne ćelije koje su pogođene ovim procesom su kardiomiociti, ali su zahvaćene i druge komponente kao što su intersticijum, fibroblasti, kolagen i koronarna vaskulatura [130-132].

### 5.1 Patofiziologija postinfarktne remodelinga leve komore

Veličina infarkta najvažniji je prediktor negativnog komorskog remodelinga i direktno zavisi od veličine zahvaćenog područja miokarda i mogućnosti njegovog spasavanja adekvatnom i pravovremenom reperfuzijom. Široka primena reperfuzije smanjila je učestalost negativnog remodelinga, ali ipak kod pojedinih pacijenata sa velikim infarktним područjem kao i kod kasnih prezentera, dolazi do njegovog razvoja.

Obzirom na patofiziološke događaje, smatra se da postinfarktni remodeling ima dve faze:

- rana faza - odvija se u prva 72 časa i
- kasna faza - počinje nakon 72 časa.

U ranoj fazi dolazi do razvoja ekspanzije infarktne zone koja može dovesti do formiranja aneurizme ili rupture miokarda. Ekspanzija infarktne zone nastaje rano, nekoliko sati posle povrede miocita i uzrokovana je inflamatornim odgovorom koji se razvio zbog prethodne ishemije a potom i reperfuzije. Ogleda se u degradaciji intermiocitnih kolagenih veza serinskim proteazama i aktiviranim metaloproteazama oslobođenih iz neutrofila. Neutrofili dovode do istanjenja zida i dilatacije komore i povećavaju njeno sistolno i dijastolno opterećenje [133-135].

Kod infarkta se rano razvija porast dijastolnog volumena kako bi se komora prilagodila povećanom preload-u i kompenzovao nagli pad u kontraktilnosti. U cilju održanja udarnog volumena komore, ona se adaptira pojačanom aktivnošću neoštećenog dela miokarda. Ekspanzija infarkta remeti i uzrokuje deformaciju granične zone infarktne područja, ali i nezahvaćenog dela miokarda što

rezultira u poremećaju Frank-Starlingovih sila dovodeći do poremećaja kontraktilnosti u vidu povećanog skraćanja komore. Novonastale promene u vidu naglo narušene kontraktilnosti miokarda aktiviraju simpatički nervni sistem. Dolazi do povećane produkcije kateholamina i aktiviranja renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), ali i stimulacije sekrecije ANP-a i BNP-a. Skraćenje komore i povećana srčana frekvencija usled simpatičke stimulacije dovode do hiperkinezije neinfarktne miokarda u cilju privremene cirkulatorne kompenzacije. Natriuretski peptidi smanjuju intravaskularni volumen i sistemsku vaskularnu rezistencu u cilju normalizacije komorskog punjenja i poboljšanja pumpne funkcije [135,136]. Pojačana neurohumoralna aktivacija pomaže da se trenutno održi udarni volumen i očuva perfuzija vitalnih organa, ali pretila da ugrozi adekvatno zarastanje oštećenog miokarda posebno u graničnoj zoni kroz dalje povećanje potreba za kiseonikom, kao i povećanog stresa na zid komore [137].

Tokom daljeg perioda sledi faza takozvanog kasnog remodelinga u sklopu koga dolazi do razvoja adaptativne hipertrofije kardiomiocita najizraženije u zoni oko ožiljka, kao i promena u arhitekturi komore, kako bi se opterećenje iste adekvatno prerasporedilo i kako bi se očuvala kontraktilna funkcija. Hipertrofija miocita stimulirana je neurohumoralnom aktivnošću, miokardnim istezanjem i aktivnošću RAAS. Noradrenalin stimulacijom  $\alpha_1$  receptora doprinosi kardiomiocitnoj hipertrofiji preko aktiviranja  $G_{\alpha q}$  zavisnog signalnog puta. Angiotenzin II dovodi do stimulacije ćelijske proliferacije i rasta delujući na kardiomiocite i fibroblaste. Takođe dovodi do povećane permeabilnosti krvnih sudova omogućavajući povećan dolazak faktora rasta u miokardni intersticijum. Poznat je efekat aldosterona na miokard i on doprinosi povećanoj sintezi kolagena tip I i tip III od strane fibroblasta što doprinosi razvoju fibroze [132,138,139]. Novija istraživanja daju veliki značaj inflamatornom odgovoru i medijatorima, odnosno citokinima, a pre svega IL-1 $\beta$  za koji se smatra da pored pomenutih mehanizama značajno doprinosi negativnom remodelingu [140].

Usled opisanih događaja nastaje perzistentni disbalans u perfuziji i potrebi za kiseonikom. Potom nastaje neurohumoralni disbalans, oksidativni stres i proinflamatorni milje što doprinosi razvoju kardiomiocitne sistolne i dijasolne disfunkcije. Zbog toga dolazi do promene međućelijskih signala od pro hipertrofičnog ka pro apoptotičnog. Ovom procesu značajno doprinose TNF- $\alpha$  i iNOS koji se najviše oslobađaju u zoni oko ožiljka.

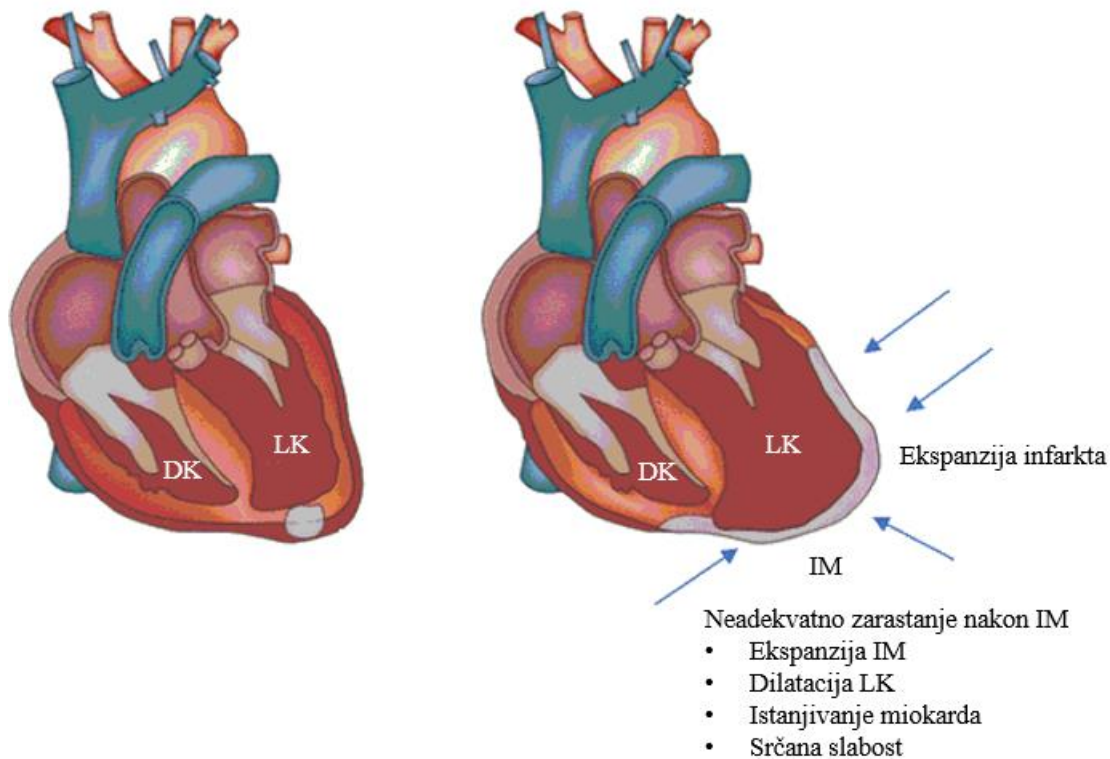
Usled povećane apoptoze kardiomiocita dolazi do gubitka vijabilnog miokarda i dalje stimulacije kompenzatornih mehanizama što vodi produbljivanju negativnog remodelinga, odnosno razvoja



komorske dilatacije, promene oblika leve komore iz eliptičnog ka sferičnom, te pada kontraktilnosti i razvoja hronične srčane insuficijencije (Slika 7), [141-144].

Akutni infarkt miokarda

Negativni remodeling



Slika 7. Shematski prikaz promena usled negativnog remodelinga nakon infarkta miokarda.

Preuzeto i adaptirano od Van den Borne<sup>144</sup>

## 5.2 Tretman i prevencija negativnog remodelinga

U eri široke primene mehaničke reperfuzije infarktne arterije tokom pPKI, učestalost negativnog remodelinga nakon STEMI iznosi oko 20-30%. Iako se javlja ređe nego ranije, njegova učestalost je i dalje visoka. Nastanak remodelinga ne zavisi samo od dužine trajanja okluzije krvnog suda, već i od toga koji je krvni sud okludiran. Negativni remodeling češće nastaje kao posledica STEMI prednjeg zida usled okluzije LAD, nego kod okluzije druga dva koronarna suda. Zavisi od lokacije okludiranog segmenta koronarne arterije i zone irigacije, kao i postojanja kolateralne cirkulacije [135, 145].

Najznačajniji momenat za prevenciju razvoja negativnog remodelinga je uspostavljanje reperfuzije kroz infarktenu arteriju. Primena medikamenata ima veliki značaj u redukciji infarktne ekspanzije, kasnije komorske dilatacije i poboljšanja dugoročne prognoze.

ACE inhibitori imaju centralno mesto u prevenciji negativnog remodelinga. Njihov efekat inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima smanjuje produkciju angiotenzina II, te samim tim i njegov uticaj na razvoj remodelinga. Jedna od prvih studija koja je pokazala značajan benefit primene ACE inhibitora posle infarkta miokarda publikovana je u Lancetu još 1988. godine. Sharpe i saradnici su pokazali da primena captoprila kod pacijenata sa EF<45% započeta nedelju dana posle STEMI vodi očuvanju udarnog volumena i EF u odnosu na druge dve grupe pacijenata koje su primale furosemid, odnosno placebo [146].

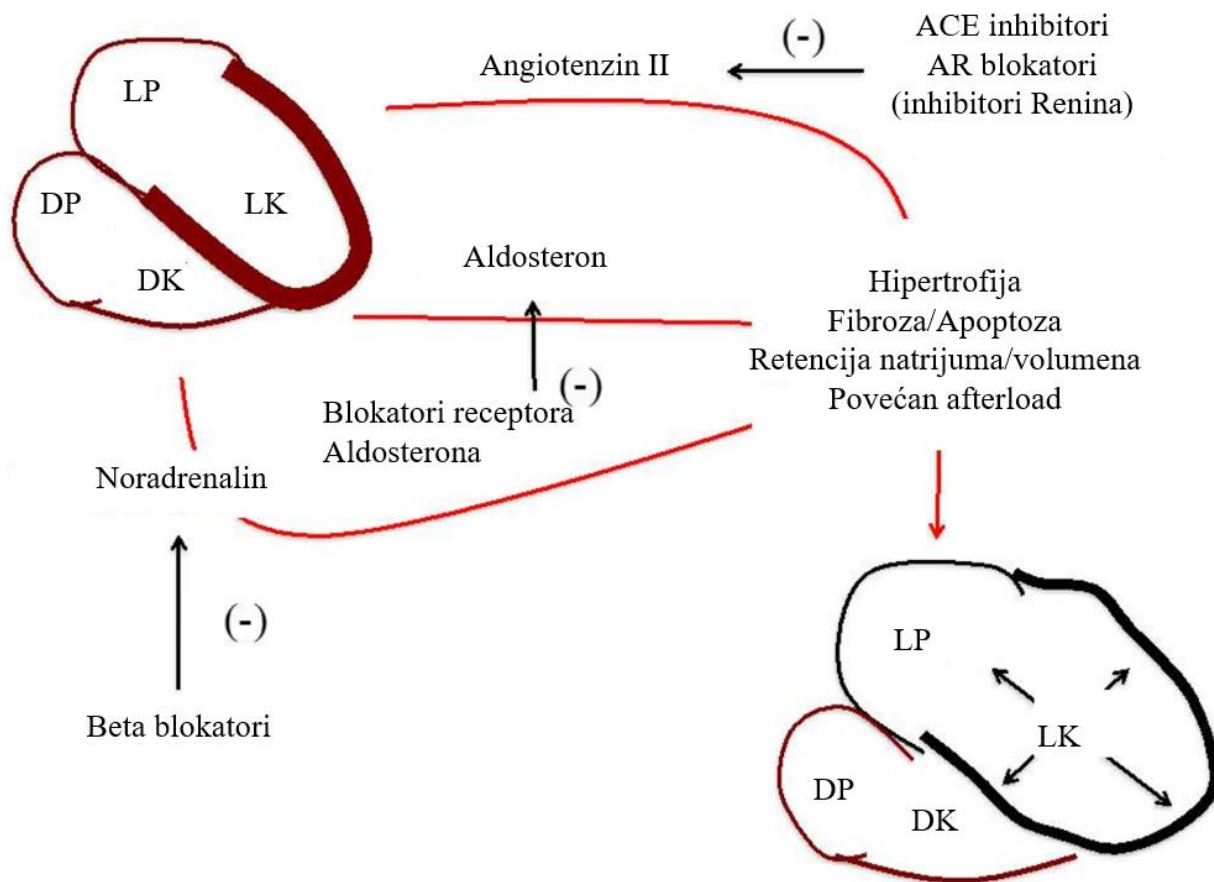
Tokom 90-ih godina XX veka kroz veliki broj multicentričnih randomizovanih studija na desetinama hiljada pacijenata (SAVE, AIRE, TRACE, SMILE, ISIS-4) nesumnjivo je pokazan benefit ACE inhibitora u vidu usporavanja kardiovaskularne bolesti i boljeg preživljavanja [147-151].

Aktuelne smernice Evropskog udruženja kardiologa preporučuju rano uvođenje ACE inhibitora, unutar prva 24 časa nakon STEMI i to kod pacijenata sa znacima srčane slabosti, sistolne disfunkcije LK, dijabetesom ili STEMI prednjeg zida [31].

Pacijentima koji ne tolerišu ACE inhibitore može se davati ARB. Poređenja ove dve grupe lekova pokazala su da ARB nije inferiorniji u odnosu na ACE inhibitore [152,153].

Uticaj beta blokatora na remodeling nije dovoljno istražen. U nekoliko studija tokom perioda rutinske primene reperfuzije pokazano je da intravenska primena beta blokatora dovodi do redukcije veličine infarkta. Smatra se da beta blokatori utiču na reperfuzionu leziju, ali nije dovoljno definisano u kojoj meri doprinose smanjenju kasnijeg negativnog remodelinga [154,155].

Neke ranije studije pokazale su postojanje benefita dodatka carvedilola uz ACE inhibitore na smanjenje negativnog remodelinga [156,157]. Ipak, većina podataka o efektima dugoročne primene beta blokatora dobijena je iz perioda pre rutinske primene reperfuzione terapije kod pacijenata sa STEMI. Nove randomizovane studije potrebne su kako bi se bolje razumeo efekat beta blokatora u dugoročnoj terapiji nakon STEMI tretiranog sa pPKI [158,159].



Slika 8. Shematski prikaz neurohormonskih promena kod STEMI. Inicijalno oštećenje tkiva i hemodinamske posledice iniciraju aktivaciju RAAS i noradrenergičkog simpatetičkog nervnog sistema. Blokada sistemskog neurohormonalnog odgovora u akutnoj fazi IM-a prevenira negativni remodeling, srčanu insuficijenciju i produžava preživljavanje. Preuzeto i adaptirano od Abouzaki<sup>137</sup>

Novija istraživanja ukazuju na moguć veliki značaj biološke terapije u smanjenju negativnog remodelinga kroz modulaciju inflamatornog odgovora. Efekat ove terapije je supresija medijatora inflamacije IL-1 $\beta$  za koji se smatra da doprinosi negativnom remodelingu. Pilot studije koje su analizirale efekat anakinre, rekombinantnog antagoniste receptora IL-1, pokazale su obećavajuće rezultate. Takođe, treća faza CANTOS studije pokazala je benefit primene antitela za IL-1 $\beta$  (Canakinumab-a). Možda će buduća istraživanja primene novih terapijskih modaliteta doneti veći pomak u sprečavanju nastanka negativnog remodelinga [140, 160-162].

U eri pPKI ređe se javlja negativni komorski remodeling koji značajno utiče na kratkoročno preživljavanje i kvalitet života pacijenata kod kojih se razvije.

## **6.0 Prediktori ishoda nakon pPKI u STEMI**

Identifikacija faktora rizika za lošiji ishod nakon STEMI od velikog je značaja jer ukazuje na posebne grupe pacijenata kod kojih nakon reperfuzije postoji povišen rizik od pojave ranog smrtnog ishoda ili nekog drugog neželjenog događaja.

Dosadašnje studije pokazale su da se neželjeni događaji nakon STEMI najčešće dešavaju intrahospitalno, kao i tokom prvih meseci od infarkta miokarda, kada je veća učestalost smrtnog ishoda. Neki od faktora koji su se izdvojili kao nezavisni prediktori lošeg ishoda su životna dob (>70 godina), ugrožavajuće aritmije, kardiogeni šok i srčana insuficijencija [163].

Od laboratorijskih prediktora veličine i ishoda nakon primene fibrinolitike terapije u STEMI, pokazalo se da vrednosti CK-MB dobro koreliraju sa veličinom infarktnog područja, funkcionalnim oporavkom, istisnom frakcijom leve komore, kongestivnom srčanom insuficijencijom i mortalitetom nakon 7 dana [164]. Troponin I je nakon pPKI senzitivniji prediktor neželjenih događaja u odnosu na vrednosti CK-MB, i to vrednost dobijena u 72h od akutnog infarkta miokarda [165]. U ranijim studijama utvrđeno je da EKG može biti dobar pokazatelj reperfuzije kod pacijenata koji su tretirani fibrinolitikom terapijom. Efektivnu reperfuziju predstavlja registrovanje rezolucije elevacije ST segmenta za više od 70% nakon jednog časa od ordiniranja terapije. Kod pacijenata koji su tretirani sa pPKI izostatanak brze rezolucije ST segmenta nakon procedure ne predstavlja neuspeh u rekanalizaciji krvnog suda, već nemogućnost da se uspostavi reperfuzija pre svega zbog mikrovaskularne opstrukcije. U većini studija smatrano je da nije uspostavljena adekvatna reperfuzija ukoliko je ukupna rezolucija ST segmenta <50% [166].

QRS kompleks je pored ST segmenta jedan od važnijih elektrokardiografskih parametara za praćenje uspešnosti revaskularizacije, veličine infarkta miokarda i predikciju ishoda. Prvi modalitet njegove analize bio je Selvester QRS score opisan još 1972. godine. Analizom suptilnih promena u električnoj aktivnosti na EKG-u dobijaju se informacije o veličini i lokaciji infarkta miokarda. Iako se tokom vremena kroz studijska ispitivanja pokazao kao dobar prognostički marker, nikada nije doživeo širu primenu u rutinskoj kliničkoj praksi, pre svega zbog svoje kompleksnosti. Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda izučavane su i morfološke promene QRS kompleksa u vidu pojave fragmentisanog QRS kompleksa (fQRS). Učestalost ovih promena kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom prema literaturnim podacima sreće se kod 34.9-60.1% pacijenata, a može biti pokazatelj veće infarktne zone. Pojava fQRS posebno kod pacijenata sa STEMI nosi rizik od lošijeg ishoda. Ipak, prognostički značaj fQRS ograničen je na pacijente kod kojih se registruje ova ne tako česta morfološka promena, a samim tim ima i manji značaj u rutinskoj praksi.

Jednostavniji marker za primenu od Selvester scorea i fQRS je praćenje dinamike promena širine QRS kompleksa. U Valiant studiji pokazano je da pacijenti sa umereno proširenim QRS kompleksom imaju povišen rizik od neželjenih kardioloških događaja, ali praćena je samo širina QRS kompleksa na inicijalnom EKG-u. Zastupljeniji vid reperfuzione terapije u ispitivanoj grupi bila je fibrinolitička terapija.

Postoje naznake da bi QRS kompleks mogao biti dobar pokazatelj uspešnosti reperfuzione terapije i veličine infarktne zone, ali u većini studija koje su se bavile ovom problematikom nije praćena dinamika promena QRS kompleksa u dužem vremenskom periodu. Aktuelno nema podataka koji ukazuju preko koje vrednosti širine QRS kompleksa i u kom momentu od infarkta miokarda postoji povišen rizik od veće infarktne zone i neželjenog događaja [167-169].

Najsenzitivniji prediktori neželjenih događaja kao i utvrđivanja veličine infarktne zone dobijeni su primenom različitih savremenih imidžing modaliteta. Meta-analiza 10 randomizovanih studija pokazala je da određivanje veličine infarkta miokarda mesec dana nakon događaja magnetnom rezonancom ili perfuzionom scintigrafijom miokarda sa visokom preciznošću može da ukaže na postojanje neželjenih događaja u vidu smrtnog ishoda ili srčane insuficijencije u toku prve godine. Nažalost za sada rutinska primena ovih metoda za ocenu rizika kod pacijenata sa STEMI nije široko dostupna u rutinskoj praksi [170].

## **II Ciljevi istraživanja**

1. Izvršiti evaluaciju širine QRS kompleksa kao prediktora veličine akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom.
2. Izvršiti evaluaciju širine QRS kompleksa kao prediktora reperfuzije nakon primarne perkutane koronarne intervencije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom.

### **III Radne hipoteze**

1. Kod pacijenata sa prebolelim opsežnijim akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta postoji pozitivna korelacija između širine QRS kompleksa i veličine infarktneog područja.
2. Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom kod kojih je primenjena primarna perkutana koronarna intervencija postoji negativna korelacija između kvaliteta reperfuzije (određenog TIMI protokom i gradiranjem miokardne perfuzije - TMPG) nakon procedure i širine QRS kompleksa.

## IV Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona klinička studija na Klinici za kardiologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. U ispitivanje je uključeno 200 pacijenata sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Kod svih pacijenata radilo se o prvoj manifestaciji koronarne bolesti. Uključivanje pacijenata u ispitivanje trajalo je od januara 2016. godine do decembra 2018. godine.

Za postavljanje dijagnoze STEMI korišćen je kriterijum definisan od Evropskog udruženja kardiologa: akutni bol u grudima ili drugi simptomi koji sugerišu ishemiju miokarda, perzistentna elevacija ST segmenta (>20 minuta) u najmanje dva ili više konsekutivnih odvođa, dokaz o miokardnoj leziji sa nekrozom definisanoj kao povećanje vrednosti srčanih troponina sa najmanje jednom vrednošću iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti u kliničkom okruženju koje sugeriše ishemiju miokarda.

### 4.1 Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

1. Dijagnoza prvog akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom prema prihvaćenim preporukama kod kojih je prošlo manje od 12 časova od početka tegoba i
2. Pacijenti oba pola, stariji od 18 godina.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

1. Prisustvo neke teže pridružene bolesti koja može uticati na klinički ishod (maligna bolest, terminalna faza bubrežne insuficijencije, aktivno krvareće bolesti gastrointestinalnog sistema kao što su čir želuca/dvanaestopalačnog creva i divertikuloza creva, teži oblici inflamatornih bolesti debelog creva, vaskulitis, infekcija...),
2. Prisustvo kontraindikacija za primenu antitrombotičnih lekova koji se prema preporukama moraju primeniti pre, tokom i nakon pPKI,
3. Nemogućnost izvođenja pPKI ili izostanak potrebe za intervencijom nakon koronarografije,



4. Strukturalna bolest srca,
5. Pacijenti koji se po prijemu nalaze u stanju kardiogenog šoka,
6. Pacijenti koji su ranije preboleli infarkt miokarda sa ST elevacijom i infarkt miokarda bez ST elevacije,
7. Pacijenti sa ranije izvršenom kardiohirurškom ili perkutanom koronarnom intervencijom,
8. Pacijenti alergični na čelik L316,
9. Pacijenti koji nisu spremni na uključanje u ispitivanje i na saradnju tokom praćenja,
10. Pacijenti kod kojih se po prijemu registruje blok leve ili desne grane hisovog snopa,
11. Pacijenti koji imaju atrioventrikularni blok II ili III stepena,
12. Pacijenti koji imaju implantiran trajni ili privremeni elektrostimulator srca (pacemaker) i
13. Pacijenti kod kojih postoji elektrolitski disbalans koji može uticati na širinu QRS kompleksa (povišene ili snižene vrednosti kalijuma ili kalcijuma).

Ukoliko su pacijenti ispunjavali gore navedene kriterijume, detaljno su usmeno obavješteni o istraživanju koje se sprovodi od strane lekara. U slučaju da su pristali da budu uključeni u istraživanje, dali su pismenu saglasnost potpisivanjem dva primerka informisanog pristanka, od kojih je jedan dat pacijentu, dok je drugi zadržan u okviru studijske dokumentacije.

#### **4.2 Evaluacija kliničkog statusa i priprema bolesnika za urgentnu koronarografiju**

Pacijenti su kompletno ispitani u prijemnoj kardiološkoj ambulanti (PKA) ili jedinici intenzivne kardiloške nege (JIKN) u smislu uzimanja detaljnih anamnestičkih podataka, objektivnog pregleda, snimanja elektrokardiograma, uzimanjem krvi za laboratorijske analize (kompletna krvna slika, markeri bubrežne funkcije urea i kreatinin, markeri jetrene funkcije AST, ALT, LDH, C-reaktivni protein, fibrinogen, protrombinsko vreme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, elektroliti natrijum, kalijum, kalcijum). Potrebna medikamentna terapija propisana je od strane ordinirajućeg lekara.

Potom je sprovedena priprema za urgentnu koronarografiju (brijanje podlaktica i prepona, plasiranje periferne venske linije). Nakon sprovedene pripreme, pacijenti su premešteni iz PKA ili JIKN u kateterizacionu laboratoriju gde je sprovedena urgentna koronarografija.

### 4.3 Urgentna koronarografija i pPKI

Urgentna koronarografija sprovedena je odlukom interventnog kardiologa transradijalnim ili transfemoralnim pristupom. Nakon sprovedene dijagnostičke koronarografije, sledila je identifikacija infarktne lezije i sprovođenje primarne perkutane koronarne intervencije tokom koje je vršena implantacija jednog ili više stentova na mesto infarktne lezije. Po odluci interventnog kardiologa, a u odnosu na rezultat protoka kroz infarktne sud nakon implantacije stentova, ordinirana je potentna antitrombocitna terapija u vidu inhibitora glikoproteinskih receptora IIb/IIIa.

Procedura je sprovedena u skladu sa kriterijumima dobre kliničke prakse.

U sklopu istraživanja sprovedena je naknadna (eng. post hoc) analiza koronarografije i pPKI. Praćeni su protok kroz infarktne krvni sud (TIMI) i gradiranje miokardne perfuzije (TMPG) nakon dijagnostičke koronarografije, kao i na kraju procedure, odnosno nakon implantacije stentova u infarktne arterije. Analizirano je i vreme od ulaska u bolnicu do balon dilatacije ili direktne implantacije stenta, kao i broj i dužina implantiranih stentova.

### 4.4 Elektrokardiografija

Elektrokardiografija je sprovedena kod svih pacijenata a zapis je rađen na 50 mm/sec kako bi se povećala preciznost u analizi širine QRS kompleksa. Vrednost širine QRS kompleksa izmerena je u svih 12 odvoda, a potom je uzeta srednja vrednost. Merenje je vršeno manuelno i uz kontrolnu elektrokardiografskog lenjira.

Elektrokardiografija je sprovedena po sledećem rasporedu:

- po prijemu u prijemnu kardiološku ambulantu ili jedinicu intenzivne kardiološke nege,
- odmah nakon interventne procedure po povratku pacijenta u jedinicu intenzivne nege,
- sat vremena nakon interventne procedure,
- trećeg dana hospitalizacije,
- nakon mesec dana na kontrolnom ambulantnom pregledu i
- nakon šest meseci na kontrolnom ambulantnom pregledu.

#### 4.5 Ehokardiografija

Ehokardiografski pregled sproveden je kod svih pacijenata tokom hospitalizacije kao i nakon šest meseci na kontrolnom ambulantnom pregledu, a praćeni su sledeći parametri:

- ejekciona frakcija,
- dijametar mitralnog anulusa (MADD),
- praćenje kinetike, odnosno pokretljivost zidova leve komore i
- frakcija skraćenja unutrašnjih dimenzija leve komore.

#### 4.6 Laboratorijske analize

Praćenje dinamike kardiospecifičnih enzima planirano je sledećim laboratorijskim analizama:

- kreatin kinaza (CK),
- izoenzim kreatin kinaze MB (CK-MB) i
- troponin.

Praćenje kardiospecifičnih enzima sprovedeno je kod svih pacijenata po sledećem rasporedu:

- pre interventne procedure,
- 6 sati nakon interventne procedure i
- 24 i 72 časa od interventne procedure.

#### 4.7 Formiranje uzorka

Na osnovu anamnestičkog podatka o vremenu nastanka tegoba, formirane su dve grupe pacijenata:

- Grupa A: 100 pacijenata kod kojih je prošlo manje od 6 sati od nastanka tegoba do interventne procedure i
- Grupa B: 100 pacijenata kod kojih je prošlo od 6 do 12 sati od nastanka tegoba do interventne procedure.

Na osnovu ehokardiografskog pregleda i dinamike kardiospecifičnih enzima procenjena je veličina infarktne područja. Rezultat pPKI nakon implantacije stentova procenjen je vrednostima TIMI protoka i gradiranjem miokardne perfuzije (TMPG). Potom je širina QRS kompleksa izračunata

sa 12-okanalnog EKG zapisa brzine 50 mm/sec korelirana sa gore navedenim parametrima. Kod svih pacijenata je intrahospitalno i nakon otpusta praćena pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja (eng. major adverse cardiac events - MACE). U sklopu neželjenih kardiovaskularnih događaja praćeni su nastanak reinfarkta miokarda, nestabilne angine pektoris, pojava srčane insuficijencije i smrtnog ishoda.

#### 4.8 Statističke metode

Dobijeni rezultati su obrađeni u statističkom programu *Statistical Package for Social Science* (SPSS), verzija 17.0.

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrednosti  $\pm 1$  SD, dok su nekontinuirane varijable prikazane kao frekvence. Značajnost razlike između grupa utvrdiće se u zavisnosti od tipa raspodele i tipa podataka Studentovim T testom, Chi-square i Man-Witney-evim testom. Za ispitivanje korelacije biće korišćen Pearson-ov korelacioni test za kontinuirane numeričke varijable i Spearman-ov test za nekontinuirane numeričke varijable.

Binarnom regresionom analizom odrediće se relativan rizik za razvoj neželjenih kardioloških događaja u obe grupe pacijenata.

Značajnost povezanosti, tj. prediktori ishoda biće testirani Coxov-om regresionom analizom.

Za procenu veličine infarkta između ispitivanih grupa pored klasične statističke analize ehokardiografskih parameta, koristiće se i interpolacija površine ispod krive u odnosu na dinamiku CK-MB.

Prediktivna tačnost širine QRS kompleksa za praćenje ishoda biće određena površinom ispod ROC krive. Postavljen je odgovarajući nivo statističke značajnosti ( $p \leq 0.05$ ). Podaci su prikazani tabelarno i grafički uz pisani komentar.

## 4.9 Upitnik za praćenje

PREZIME I IME \_\_\_\_\_ BOKS U K.J. \_\_\_\_\_  
(pacijenta)

KRATICA	ZAOKRUŽI ŠIFRU ILI UPIŠI BROJ	
STATUS	Do 6h od nastanka tegoba - 1; 6-12 h od nastanka tegoba - 2	šifra=
IDNUM	redni broj u računar	
DAT-PR	datum prijema dd/mm/yy	/ /
JMBG	lični broj pacijenta	n=
IKVBEIS	lični broj pacijenta u Institutu	n=
POI	inicijali Prezime / Očevo ime / Ime	/ /
POL	pol M - 1; Ž - 2:	
DOB	životna dob - godina života	n=
VIS	visina u cm.	TV= cm
TEŽ	telesna masa u Kg	TT= Kg

KLINIČKI	ZAOKRUŽITI ODGOVARAJUĆE POLJE	
K	klinička podela KILLIP	
	KI - uredan nalaz	DA - 1
	KII-III ton+ ili kasno insp. pukot	DA - 2
	KIII- edem pluća	DA - 3
	KIV- Šok – kardiogeni	DA - 4
NYHA	NYHA klasifikacija – (zaokružiti)	1; 2; 3; 4;
CANADA	Kanadska klinička klasifikacija (zaokružiti)	1; 2; 3; 4;
HR.	SRČANA FREKVENCA / min.	n=
TAS	krvni pritisak sistolni upiši mmHg	mmHg
TAD	krvni pritisak dijastolni upiši mmHg	mmHg
IM	koji SADAŠNJI IM (šifra sa donjeg spiska)	šifra=
	šifra infarkta : P - 2; I - 3; PI - 4; PI-L - 5; PI-R - 6; A-S - 7; AS-AP - 8 ; L - 9; SIR-A - 10; C - 11;	

## ANGIOKARDIOGRAFSKI

ART	šifra koronarnih arterija ZA PROCEDURU		šif=		
ACS	1	RIM	7	D1+ACD	13
RIA	2	ACD	8	RCX+ACD	14
D1	3	RIA+RCX	9	OM1+ACD	15
RCX	4	RIA+OM1	10	OM2+ACD	16
OM1	5	RIA+OM2	11	RIA+RCX+ACD	17
OM2	6	RIA+ACD	12	RIM+OM1	18

ART-SEG	šifra koronarne art + segment occ (23–RIA dist) ( <b>proksimalni – 1; medijalni – 2; distalni – 3</b> )	šif=
DOM	dominacija <b>zaokruži</b> : ACD - 1 ; RCX - 2 ; PODELJENA - 3 ;	

BRST	UKUPAN <b>BROJ</b> IMPLANTIRANIH <b>STENTOVA</b> (1 – n)	n=
BRSTART	na koje <b>ARTERIJE</b> su stavljeni stentovi (videti šifre arterija)	šif=
UKDUZS	UKupnaDUŽinaStenta –kod overlap	n=
KOM-B	kompromitovanost bočnog suda – stentom – procenat suženja	n= %
BSUD-MM	dijametar bočnog suda u milimetrima	n= mm
KISS	KISSING: <b>PTCA+PTCA – 1; ST+PTCA – 2;</b> <b>ST+ST – 3;</b>	šif=
KISSAR T	ŠIFRE ARTERIJE (5,6,7,8)	šif=

STENT1	tip <b>prvog</b> stenta	ime=
S-KOR1	na kojoj koronarci je <b>prvi</b> stent - šifra koronarke	šif=
S-DUZ1	dužina <b>prvog</b> stenta	mm=
FF1	frenč <b>prvog</b> stenta	n=
S-AT1	koliko atmosfera u <b>prvom</b> stent balonu (max br. at.)	n= Atm
SISH1	ishod: optimalan- <b>3</b> ; subopt.- <b>2</b> ; neuspešna- <b>1</b> ;	šif=
SKOM1	komplikacije tokom PCI - videti šifru	šif=
STENT2	tip <b>drugog</b> stenta	ime=
S-KOR2	na kojoj koronarci je <b>drugi</b> stent – šifra koronarke	šif=
S-DUZ2	dužina <b>drugog</b> stenta	mm=
FF2	frenč <b>drugog</b> stenta	n=
S-AT2	koliko atm. u <b>drugom</b> stent balonu (max br. at.)	n= Atm
SISH2	ishod: optimalan- <b>3</b> ; subopt.- <b>2</b> ; neuspešna- <b>1</b> ;	šif=
SKOM2	komplikacije tokom PCI - videti šifru	šif=
STENT3	tip <b>trećeg</b> stenta	ime=
S-KOR3	na kojoj koronarci je <b>treći</b> stent - šifra koronarke	šif=
S-DUZ3	dužina <b>trećeg</b> stenta	mm=
FF3	frenč <b>trećeg</b> stenta	n=
S-AT3	koliko atmosfera u <b>trećem</b> stent balonu (max br. at.)	n= Atm
SISH3	ishod: optimalan- <b>3</b> ; subopt.- <b>2</b> ; neuspešna- <b>1</b> ;	šif=
SKOM3	komplikacije tokom PCI - videti šifru	šif=
STENT4	tip <b>četvrtog</b> stenta	ime=
S-KOR4	na kojoj koronarci je <b>četvrti</b> stent – šifra koronarke	šif=
S-DUZ4	dužina <b>četvrtog</b> stenta	mm=

<b>FF4</b>	frenč četvrtog stenta	n=
<b>S-AT4</b>	koliko atm. u četvrtom stent balonu (max br. at.)	n= <b>Atm</b>
<b>SISH4</b>	ishod: optimalan- 3; subopt.- 2; neuspešna- 1;	šif=
<b>SKOM4</b>	komplikacije tokom PCI - videti šifru	šif=
<b>TIMI</b>		
<b>TIMI1</b>	TIMI flow pre PCI (0-3) <b>PRVI SUD</b>	pre =
<b>TIMI2</b>	TIMI flow posle PCI (0-3) <b>PRVI SUD</b>	posle =
<b>TIMI3</b>	TIMI flow pre PCI (0-3) <b>DRUGI SUD</b>	pre =
<b>TIMI4</b>	TIMI flow posle PCI (0-3) <b>DRUGI SUD</b>	posle =
<b>TIMI-MPG</b>	<b>TIMI myocardial perfusion grade (0 – 4) POSLE PCI</b>	n=
<b>GP IIb/IIIa</b>	Uveden GP – 1; Nije uveden GP – 2	n=
<b>ENZIMI i LABORATORIJA</b>		
<b>MB- 0</b>	Vrednost CKMB pre PCI	n=
<b>MB- 6h</b>	6 sati Vrednost CKMB nakon PCI	n=
<b>MB- 24h</b>	24 sati Vrednost CKMB nakon PCI	n=
<b>MB- 72h</b>	72 sati Vrednost CKMB nakon PCI	n=
<b>TNI- 0</b>	Vrednost TNI pre PCI	
<b>TNI- 6h</b>	6 sati Vrednost TNI nakon PCI	n=
<b>TNI- 24h</b>	24 sati Vrednost TNI nakon PCI	n=
<b>TNI- 72</b>	72 sata Vrednost TNI nakon PCI	n=
<b>širina QRS kompleksa</b>		
<b>QRS-PRE</b>	Širina QRS kompleksa po prijemu u KJ	n= <b>mm</b>
<b>QRS-postPCI</b>	Širina QRS kompleksa nakon PCI	n= <b>mm</b>
<b>QRS-60m</b>	Širina QRS kompleksa 60 m nakon PCI	n= <b>mm</b>
<b>QRS- 72h</b>	Širina QRS kompleksa 72h nakon PCI	n= <b>mm</b>
<b>QRS-k1</b>	Širina QRS kompleksa 1 mesec nakon intervencije	n= <b>mm</b>
<b>QRS-k6</b>	Širina QRS kompleksa 6 meseci nakon intervencije	n= <b>mm</b>
<b>rezolucija ST segmenta</b>		
<b>ST-PRE</b>	br mm. ST elev. PRE – PCI –(najviši ST na 0.08 od “J”)	n= <b>mm</b>
<b>ST-post PCI%</b>	<b>rezolucija ST segmenta &gt;50% NAKON – PCI</b>	<b>NE - 1      DA - 2</b>

ST-post PCI	br mm. ST elev. <b>post PCI – PCI</b>	<b>n=</b> <b>mm</b>
ST- 60m%	<b>rezolucija ST segmenta &gt;50% za 60 min. NAKON – PCI</b>	<b>NE - 1      DA</b> <b>– 2</b>
ST- 60m	br mm. ST elev. <b>POSLE– PCI – za 60 min</b>	<b>n=</b> <b>mm</b>
ST-72h%	<b>rezolucija ST segmenta &gt;50% za 72h. NAKON – PCI</b>	<b>NE - 1      DA</b> <b>– 2</b>
ST-72h	br mm. ST elev. <b>POSLE– PCI– za 72h</b>	<b>n=</b> <b>mm</b>
ST-k1%	<b>rezolucija ST segmenta &gt;50% za 1mesec NAKON – PCI</b>	<b>NE - 1      DA</b> <b>– 2</b>
ST-k1	br mm. ST elev. <b>POSLE– PCI– za 1mesec</b>	<b>n=</b> <b>mm</b>
ST-k6%	<b>rezolucija ST segmenta &gt;50% za 6 meseci NAKON – PCI</b>	<b>NE - 1      DA</b> <b>– 2</b>
ST-k6	br mm. ST elev. <b>POSLE– PCI– za 6 meseci</b>	<b>n=</b> <b>mm</b>

**NEINVAZIVNO – EHO**

<b>FSLV-hos</b>	<b>Frakcija Skraćenja LV - (tokom hospitalizacije)</b>	<b>n=</b>
<b>EF-hos</b>	<b>Ejekciona Frakcija - (tokom hospitalizacije)</b>	<b>n=</b>
<b>EDdVi-hos</b>	<b>EDdVindex (tokom hospitalizacije)</b>	<b>n=</b>
<b>EDsVi-hos</b>	<b>EDsVindex - (tokom hospitalizacije)</b>	<b>n=</b>
<b>MADd-hos</b>	<b>MADd - (tokom hospitalizacije)</b>	<b>n=</b>
<b>VOLmsI-hos</b>	<b>VOLmotio skoring Index – NA 16 segmenata</b>	<b>n=</b>
<b>FSLV-kon6</b>	<b>Frakcija Skraćenja LV - (6 meseci od PCI)</b>	<b>n=</b>
<b>EF-kon6</b>	<b>Ejekciona Frakcija - (6 meseci od PCI)</b>	<b>n=</b>
<b>EDdVi-kon6</b>	<b>EDdVindex - (6 meseci od PCI)</b>	<b>n=</b>
<b>EDsVi-kon6</b>	<b>EDsVindex - (6 meseci od PCI)</b>	<b>n=</b>
<b>MADd-kon6</b>	<b>MADd - (6 meseci od PCI)</b>	<b>n=</b>
<b>VOLmsI-kon6</b>	<b>VOLmotio skoring Index – NA 16 segmenata</b>	<b>n=</b>

PRIMEDBA

**NEŽELJENI KARDIJALNI DOGAĐAJI**  
**tokom hospitalizacije; 30 i 180 dana nakon PCI**

<b>SI</b>	<b>Smrtni Ishod</b>	<b>NE - 1      DA – 2</b>
<b>SIKD</b>	<b>Smrtni Ishod povezan sa Kor. Događajem</b>	<b>NE - 1      DA – 2</b>
<b>RI</b>	<b>ReInfarkt PCI tretiranog suda</b>	<b>NE - 1      DA – 2</b>
<b>SS</b>	<b>manifestna Srčana Slabost</b>	<b>NE - 1      DA – 2</b>
<b>RT</b>	<b>Restenoza – Tiha – pozitivan stres test</b>	<b>NE - 1      DA – 2</b>
<b>RKM</b>	<b>Restenoza – Klinički Manifestna</b>	<b>NE - 1      DA – 2</b>
<b>BD</b>	<b>Br. Dana od PCI do razvoja neželjenih događaja</b>	<b>n=</b>



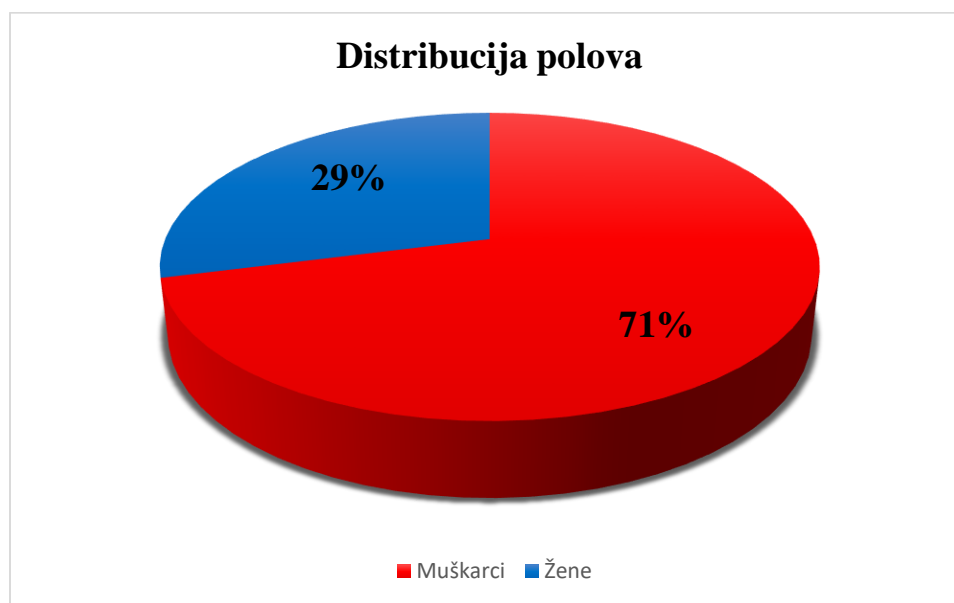
## V Rezultati

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za kardiologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, tokom perioda od januara 2016. do decembra 2018. godine. U istraživanje je uključeno 200 punoletnih pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza STEMI kao prve manifestacije koronarne bolesti, koji su ispunjavali inkluzione i ekskluzione kriterijume i dali pismenu saglasnost da budu uključeni u istraživanje.

Formirane su dve grupe pacijenata u odnosu na anamnestički podatak o momentu nastanka tegoba. Grupu A čine pacijenti kod kojih je prošlo manje od 6 sati od nastanka tegoba do interventne procedure, dok grupu B čine pacijenti kod kojih je prošlo od 6 do 12 časova od nastanka tegoba do interventne procedure. Svaka od navedenih grupa imala je po 100 uključenih pacijenata.

### 5.1 Demografske i opšte karakteristike uzorka

U uzorku je bilo 142 muškarca (71%) i 58 žena (29%) (grafikon 1). Prosečna starost uzorka iznosila je  $60.6 \pm 11.39$  godina, a prosečna dužina hospitalizacije  $6.16 \pm 2.86$  dana. Nisu postojale statistički značajne razlike između posmatranih opštih parametara u uzorku izuzev dužine trajanja tegoba i totalnog ishemijskog vremena, koje je bilo značajno kraće u grupi A u odnosu na grupu B ( $p < 0.0005$ ) (tabela 1).



Grafikon 1. Distribucija polova

Varijabla	Status	N	Srednja vrednost	P vrednost
Dob (godine)	<6h	100	59.45±10.96	0.154
	>6h	100	61.75±11.75	
Dužina tegoba do prijema (h)	<6h	100	120(90-180)	<0.0005
	>6h	100	420 (360-600)	
Vreme od vrata do balona	<6h	100	42 (31-54.5)	0.818
	>6h	100	40.5 (34.5-55.0)	
Totalno ishemijsko vreme	<6h	100	179(130-234)	<0.0005
	>6h	100	472 (410-625.5)	
Dužina hospitalizacije (broj dana)	<6h	100	6 (5-7)	0.265
	>6h	100	5 (5-7)	
Visina (cm)	<6h	100	175 (166.5-180.0)	0.539
	>6h	100	175 (165.0-180.0)	
Težina (kg)	<6h	100	82 (75-90)	0.329
	>6h	100	80 (70-90)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<6h	100	26.8 (25.23-29.7)	0.396
	>6h	100	26.4 (24.3-29.4)	
BSA (m <sup>2</sup> )	<6h	100	2.0 (1.86-2.09)	0.429
	>6h	100	1.98 (1.83-2.12)	
SF na prijemu (br/min)	<6h	100	77.5 (65-85)	0.122
	>6h	100	79 (70-87.5)	
TAs na prijemu (mmHg)	<6h	100	140 (120-150)	0.179
	>6h	100	140 (130-160)	
Tad na prijemu (mmHg)	<6h	100	80 (70-90)	0.305
	>6h	100	80 (80-90)	

Tabela 1. Opšte karakteristike uzorka

### 5.1.1 Faktori rizika

U odnosu na faktore rizika u celokupnom uzorku najčešće je bila prisutna arterijska hipertenzija 63%, potom pušenje 48.5%, pozitivna porodična anamneza 31.5%, hiperlipidemija 21%, dok je dijabetes mellitus bio zastupljen sa 18%. U odnosu na vreme nastanka tegoba nije postojala statistički značajna razlika između navedenih parametara (tabela 2), tj. faktori rizika nemaju uticaj na dužinu trajanja tegoba do prezentacije pacijenta u bolnicu.

Varijabla		Status		Ceo uzorak	P vrednost
		<6h	>6h		
Hipertenzija	Da	65 (51.6%)	61 (48.4%)	126 (63%)	0.66
	Ne	35 (47.3%)	39 (52.7%)	74 (37%)	
Diabetes mellitus	Da	17 (47.2%)	19 (52.8%)	36 (18%)	0.854
	Ne	83 (50.6%)	81 (49.4%)	164 (82%)	
Pušenje	Da	50 (51.5%)	47 (48.5%)	97 (48.%)	0.77
	Ne	50 (48.5%)	53 (51.5%)	103 (51.5%)	
Hiperlipidemija	Da	26 (61.9%)	16 (38.1%)	42 (21%)	0.118
	Ne	74 (46.8%)	84 (53.2%)	158 (79%)	
Pozitivna porodična anamneza	Da	32 (50.8%)	31 (49.2%)	63 (31.5%)	1.0
	Ne	68 (49.6%)	69 (50.4%)	137 (68.5%)	

Tabela 2. Prikazana je distribucija faktora rizika u odnosu na vreme nastanka tegoba.

### 5.1.2 Killip, NYHA i CCS na prijemu i tokom hospitalizacije

Prisustvo elemenata srčane slabosti na prijemu ili eventualno razvoj i progresije srčane insuficijencije nakon uključivanja pacijenta u studiju do urgentne koronarografije predstavljeni su Killip klasifikacijom. Killip I označava pacijente koji su kardijalno kompenzovani, Killip I/II i II početno, odnosno kardijalno dekompenzovani, Killip II/III i III pacijente kod kojih se od momenta uključivanja do urgentne koronarografije razvila srčana slabost do nivoa preedema, odnosno edema pluća i Killip IV pacijente kod kojih je od momenta uključivanja do urgentne koronarografije došlo do razvoja kardiogenog šoka. U momentu uključivanja u studiju nijedan pacijent nije bio u Killip III ili Killip IV statusu, a do progresije srčane slabosti dolazi nakon uključivanja pacijenata u studiju.

Varijabla	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
KILLIP I	72 (56.3%)	56 (43.8%)	128 (64%)	0.025
KILLIP I/II	1 (25%)	3 (75%)	4 (2%)	
KILLIP II	24 (42.9%)	32 (57.1%)	56 (28%)	
KILLIP II/III	1 (16.7%)	5 (83.3%)	6 (3%)	
KILLIP III	0 (0%)	4 (100%)	4 (2%)	
KILLIP IV	2 (100%)	0 (0%)	2 (1%)	

Tabela 3. Prikazana je distribucija pacijenata u odnosu na srčanu slabost pre urgentne koronarografije.

Utvrđena je statistički značajna razlika ( $p < 0.05$ ) između grupa u odnosu na elemente srčane insuficijencije od prijema do urgentne koronarografije. U grupi A je više pacijenata koji su bili kardijalno kompenzovani u odnosu na grupu B, gde je bilo više svih oblika srčane slabosti izuzev kardiogenog šoka koji se razvio kod dva pacijenta iz grupe A nakon uključivanja, a pred urgentnu koronarografiju.

Pojava srčane slabosti tokom hospitalizacije gradirana je NYHA klasifikacijom. Klasa NYHA I predstavljala je kardijalno kompenzovane, dok su klase NYHA II-IV predstavljale različite stepene kardijalne dekompenzacije u skladu sa NYHA kriterijumima (tabela 4).

Varijabla	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
NYHA I	89 (50.9%)	86 (49.1%)	175 (87.5%)	0.094
NYHA II	11 (61.1%)	7 (38.9%)	18 (9%)	
NYHA II/III	0 (0%)	2 (100%)	2 (1%)	
NYHA III	0 (0%)	1 (100%)	1 (0,5%)	
NYHA IV	0 (0%)	4 (100%)	4 (2%)	

Tabela 4. Distribucija pacijenata sa srčanom slabosti tokom hospitalizacije, gradirane NYHA klasifikacijom.

Nije postojala statistički značajna razlika između grupa, mada je u grupi B bilo više pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije.

Praćena je i pojava anginoznih tegoba nakon intervencije koja je gradirana CCS (Canadian Cardiovascular Society) klasifikacijom (tabela 5).

Varijabla	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
CCS 0	95 (50.5%)	93 (49.5%)	188 (94%)	0.536
CCS I	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (4.5%)	
CCS II	0 (0%)	1(100%)	1 (0.5%)	
CCS III	0 (0%)	1 (100%)	1 (0,5%)	
CCS IV	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	

Tabela 5. Distribucija pacijenata sa anginoznim tegobama nakon PCI, u skladu sa CCS klasifikacijom.

Anginozne tegobe nakon interventne procedure javile su se kod 12 pacijenata iz celog uzorka (6%), uglavnom u prvih nekoliko sati nakon intervencije. Kod jednog pacijenta došlo je do najtežeg stepena CCS IV pošto se razvila subakutna tromboza stenta, ali nije postojala statistički značajna razlika između grupa.

### 5.1.3 Tipovi STEMI i zastupljenost infarktne arterije

Distribucija STEMI u odnosu na elektrokardiografske karakteristike prikazana je u tabeli 6.

Tip STEMI	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Inferiorni	31 (51.7%)	29 (48.3%)	60 (30%)	0.014
Postero-inferiorni	29 (74.4%)	10 (25.6%)	39 (19.5%)	
Postero-infero-lateralni	9 (50%)	9 (50%)	18 (9%)	
Antero-septalni	9 (34.6%)	17 (65.4%)	26 (13%)	
Antero-septo-apikalni	4 (40%)	6 (60%)	10 (5%)	
Anteriorni	8 (30.8%)	18 (69.2%)	26 (13%)	
Antero-lateralni	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (7.5%)	
Cirkularni	2 (100%)	0 (0%)	2 (1%)	
Lateralni	1 (25%)	3 (75%)	4 (2%)	

Tabela 6. Distribucija infarkta u odnosu na elektrokardiogram

Postoji statistički značajna razlika ( $p=0.014$ ) u zastupljenosti različite lokalizacije STEMI u odnosu na grupe. STEMI donjeg zida zastupljeniji je kod pacijenata koji su se javljali unutar 6 sati, dok je STEMI prednjeg zida zastupljeniji kod pacijenata koji su se javljali posle 6h. Ova distribucija u korelaciji je i sa zastupljenosti infarktne arterije, gde je takođe registrovana statistički značajna razlika između grupa ( $p=0.003$ ). Kod pacijenata koji su se javljali unutar 6h od nastanka tegoba češće je bila infarktne desna koronarna arterija (RCA), dok su kod pacijenata koji su se javljali posle 6h češće bile infarktne prednja descendna (LAD) i cirkumfleksna arterija (tabela 7).

Infarktna arterija	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
LAD	29 (37.2%)	49 (62.8%)	78 (39%)	0.03
CX	8 (40%)	12 (60%)	20 (10%)	
RCA	63 (61.8%)	39 (38.2%)	102 (51%)	

Tabela 7. Distribucija infarktne arterije

U odnosu na ceo uzorak, najčešće je desna koronarna arterija bila infarktne sa zastupljenošću od 51%, potom prednja descedentna 39%, dok je najređe bila zastupljena cirkumfleksa sa svega 10%. Nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na stepen stenozne infarktne arterije između grupa ( $p=0.484$ ), kao ni u odnosu na segment okluzije u krvnom sudu, proksimalni, medijalni ili distalni ( $p=109$ ). Takođe, u odnosu na dominaciju desne koronarne arterije ili cirkumfleksne arterije nije postojala statistički značajna razlika u uzorku, niti između grupa ( $p=446$ ).

#### 5.1.4 Karakteristike revaskularizacije miokarda

Kod svih pacijenata koji su uključeni u studiju urađena je urgentna koronarografija i primarna perkutana koronarna intervencija sa implantacijom jednog ili više stentova u infarktne arterije. Karakteristike interventne procedure prikazane su u tabeli 8.

Varijabla	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Predilatacija	73 (43.7%)	80 (52.3%)	153 (76.5%)	0.317
Direktna implantacija	15 (48.4%)	16 (51.6%)	31 (15.5%)	1.0
Tromboaspiracija	23 (69.7%)	10 (30.3%)	33 (16.5%)	0.021
Kompromitacija bočnog suda	15 (62.5%)	9 (37.5%)	24 (12%)	0.276
“Kissing”	7 (46.7%)	8 (53.3%)	15 (7.5%)	0.587
Tehnika sa 2 stenta	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	1.0

Tabela 8. Karakteristike pPKI.

Predilatacija je rađena kod većine pacijenata celog uzorka (76.5%) sa podjednakom zastupljenošću između grupa. Tromboaspiracija je statistički značajno češće rađena u grupi pacijanata koji su se javili unutar 6h ( $p=0.021$ ). Direktna implantacija stenta na infarktnu leziju bila je podjednako zastupljena između grupa.

Kompromitacija značajnog bočnog suda dijametra  $\geq 2$  mm registrovala se u 12% pacijenata celog uzorka i bila češća kod pacijenata koji su se javili unutar 6h, ali bez statistički značajne razlike. “Kissing” balon dilatacija između infarktne arterije i bočnog suda bila je podjednako zastupljena između grupa. Tehnika sa implantacijom dva stenta rađena je samo kod jednog pacijenta iz celog uzorka (0.5%).

Jednosudovna koronarna bolest registrovana je kod 76,5 % pacijenata, dok se kod 23.5% radilo o višesudovnoj koronarnoj bolesti koja je zahtevala doradu u vidu nove PKI na neinfarktnoj arteriji u istoj ili drugoj hospitalizaciji, odnosno hirurške revaskularizacije miokarda koja je sprovedena kod 4 pacijenta (2%) u drugoj hospitalizaciji (tabela 9).

Varijabla	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Jednosudovna bolest	72 (47.1%)	81 (52.9%)	153 (76.5%)	0.427
Dorada - PKI u istoj hospitalizaciji	14 (56%)	11 (44%)	25 (12.5%)	
Dorada - PKI u drugoj hospitalizaciji	11 (61.1%)	7 (38.9%)	18 (9%)	
Dorada - CABG u drugoj hospitalizaciji.	3 (75%)	1 (25%)	4 (2%)	

Tabela 9. Tipovi revaskularizacije miokarda

### 5.1.5 TIMI protok i stepen miokardnog prebojavanja nakon revaskularizacije (TMPG)

Pre implantacije stentova procenjen je stepen stenozе infarktne arterije kao i postojanje protoka ispod mesta lezije koje je kvantifikovano TIMI protokom. Nakon završene revaskularizacije i implantacije stenta/ova u infarktnu arteriju, ponovo je procenjen TIMI protok



kao i stepen miokardnog prebojavanja. U tabelama 10 i 11 prikazane su dobijene vrednosti TIMI protoka i TMPG.

TIMI protok pre PCI	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
0	83 (50.6%)	81 (49.4)	164 (82%)	0.963
0/1	1 (33,3%)	2 (66.7%)	3 (1.5%)	
1	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6 (3%)	
1/2	1 (50%)	1 (50%)	2 (1%)	
2	6 (42.9%)	8 (57.1%)	14 (7%)	
2/3	2 (50%)	2 (50%)	4 (2%)	
3	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (3.5%)	
TIMI protok posle PCI	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
0	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	0.882
0/1	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	
1	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	
1/2	0 (0%)	2 (100%)	2 (1%)	
2	19 (41.3%)	27 (58.7%)	46 (23%)	
2/3	5 (50%)	5 (50%)	10 (5%)	
3	74 (53.2%)	65 (46.8%)	139 (69.5%)	

Tabela 10. TIMI protok pre i nakon PKI

Vrednosti TIMI protoka u infarktnoj arteriji pre i nakon implantacije stentova su bez statistički značajnih razlika između grupa. “No reflow” fenomen registrovan je kod jednog pacijenta iz grupe A. Pošto se u kateterizacionoj laboratoriji nije uspostavio adekvatni protok na ordiniranu terapiju, intrakoronarno je ordinirana fibrinolitička terapija (alteplaza).

TMPG	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
0	3 (50%)	3 (50%)	6 (3%)	0.963
1	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (4%)	
2	28 (47.5%)	31 (52.5%)	59 (29.5%)	
3	64 (50.4%)	63 (49.6%)	127 (63.5%)	

Tabela 11. TMPG – stepen miokardnog prebojavanja

Nakon revaskularizacije infarktne arterije, stepen miokardnog prebojavanja (TMPG) bio je bez statistički značajnih razlika između posmatranih grupa.

### 5.1.6 Kardiospecifični enzimi

Dinamika kardiospecifičnih enzima (CK-MB i troponin) praćena je kod svih pacijenata u vremenskim intervalima definisanim metodologijom istraživanja. Krv za laboratorijske analize uzimana je neposredno po prijemu (pre PKI, odnosno 0h), nakon 6h, 24h i 72h.

Varijabla	Ceo uzorak	St. Devijacija	Status		P vrednost
			<6h	>6h	
CK-MB -0	61.47	71.06	27.5 (21-35.5)	59.0 (36.0-108.0)	<0.0005
CK-MB- 6h	285.10	158.63	244 (121.5-378.5)	341.0 (167.0-500.0)	0.006
CKMB – 24h	148.13	110.34	107 (70.5-188)	139.0 (79.0-192.0)	0.246
CKMB – 72h	38.72	33.21	30 (21.5-38)	32.0 (25.0-45.0)	0.040
TNI – 0	1.41	2.72	0.04(0.01-0.2)	1.28 (0.35-3.285)	0.0005
TNI – 6h	17.74	10.79	11.425 (5.245-29.200)	25.0 (10.1-30.0)	0.001
TNI – 24h	12.95	35.41	7.655 (3.28-15.05)	10.34 (5.405-16.4)	0.051
TNI – 72 h	3.44	3.66	2.210 ( 1.035-3.640)	3.1 (1.2-4.77)	0.074

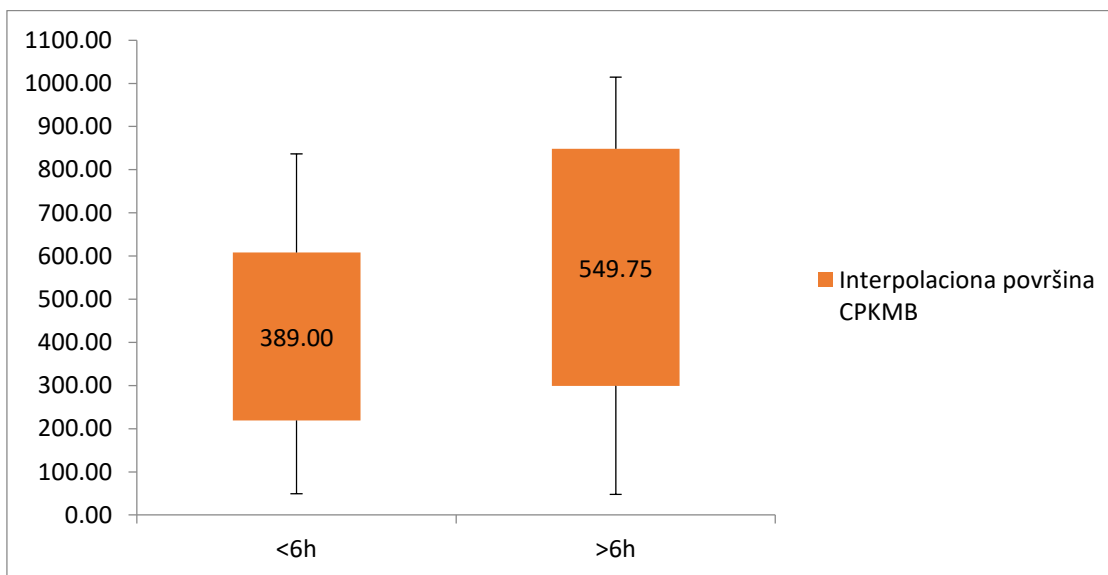
Tabela 12. Dinamika kardiospecifičnih enzima. Legenda: CK-MB – kreatin kinaza MB, TNI – troponin I

Registrovane su statistički značajno veće vrednosti CK-MB kod pacijenata koji su se javili posle 6h od nastanka tegoba. U istoj grupi registrovane su i statistički značajno više vrednosti troponina i to u 0h kao i nakon 6h.

Interpolacijom površine ispod krive registruje se postojanje značajne razlike između površina dinamike CK-MB tokom hospitalizacije za obe grupe pacijenata, a u grupi B vrednosti su znatno veće ( $p < 0.005$ ). Iz toga se može zaključiti da je veličina infarkta značajno veća kod pacijenata koji su se javili posle 6h od početka tegoba (tabela 13, grafikon 2).

Tukey's Hinges	Status	Percentili			p vrednost
		25-ti	50(mediana)	75-ti	
CK-MB	<6h	219,250	389,000	617,000	0.005
	>6h	298,750	549,750	716,000	

Tabela 13. Odnos suma površina dobijenih interpolacijom ispod krive vrednosti CK-MB tokom hospitalizacije.



Grafikon 2. Razlika u interpoliranim površinama ispod krive CK-MB između grupa

### 5.1.7 Ehokardiografski parametri

Ehokardiografija je intrahospitalno sprovedena kod svih 200 pacijenata. Kontrolna ehokardiografija rađena je po planiranom protokolu na ambulantnom pregledu nakon 6 meseci od pPKI i urađena je kod 194 pacijenta (97%). U odnosu na ehokardiografske parametre koji su praćeni, registrovana je statistička značajna razlika za istisnu frakciju leve komore (EF) i indeks kinetike leve komore (WMSI) na intrahospitalnim, kao i na šestomesečnim kontrolnim nalazima (tabela 14).

Varijabla	Ceo uzorak	Status		p vrednost
		<6h	>6h	
FSLVhos	34.97±7.29	34.38±7.5	35.56±7.05	0.254
EFhos	48.86±7.42	50.05±6.33	47.68±8.22	0.024
MADDhos	3.04±0.21	3.0 (2.9-3.2)	3.0 (2.9-3.1)	0.242
WMSIhos	1.53±0.36	1.47±0.3	1.59±0.4	0.024
FSLVk6m	35.74±7.29	35.80 (33.3-40)	36 (32.65-39.25)	0.571
EFhosk6m	48.86±7.42	55 (50-57.5)	50 (45.0-55.0)	<0.0005
MADDk6m	3.04±0.21	3.1 (3.0-3.2)	3.0 (2.9-3.2)	0.182
WMSIk6m	1.39±0.35	1.28±0.3	1.49±0.4	<0.0005

Tabela 14. Prikazani su ehokardiografski intrahospitalni i kontrolni parametri.  
 Legenda: FSLV – frakcija skraćenja leve komore, EF – istisna frakcija, MADD- dijametar mitralnog anulusa, WMSI – indeks kinetike leve komore, hos – intrahospitalno, k6m – kontrola nakon 6 meseci.

## 5.2 Elektrokardiografski parametri

Od elektrokardiografskih parametara praćene su dinamika promene širine QRS kompleksa, kao i visine i rezolucije ST segmentne elevacije pre pPKI, intrahospitalno i tokom ambulantnih kontrola prema ranije definisanom rasporedu.

### 5.2.1 QRS kompleks

Praćenjem širine QRS kompleksa registruje se postojanje signifikante razlike u širini QRS kompleksa između grupa, na EKG-ima načinjenim odmah nakon pPKI, tokom dalje hospitalizacije, kao i na kontrolnim pregledima posle jednog i šest meseci. QRS kompleks značajno je širi u grupi pacijenata koja se javila 6h od nastanka tegoba. Širina QRS kompleksa jedino se statistički značajno ne razlikuje između grupa pre pPKI procedure ( $p=0.308$ ), (tabela 15).

Varijabla	Ceo uzorak	St. Devijacija	Status		P vrednost
			<6h	>6h	
Širina QRS pre pPKI (msec)	100.53	12.79	100 (90-110)	100 (93-110)	0.308
Širina QRS nakon pPKI (msec)	98.84	15.16	95 (85-100)	100 (90-106.5)	0.009
Širina QRS 60 min nakon pPKI (msec)	94.67	13.34	85 (80-100)	98 (85-100)	<0.0005
Širina QRS 72h nakon pPKI (msec)	89.77	11.55	82 (80-91)	90 (85-100)	<0.0005
Širina QRS 1 mesec nakon pPKI (msec)	87.93	10.64	80 (80-90)	90 (85-100)	<0.0005
Širina QRS 6 meseci nakon pPKI (msec)	87.65	11.05	80 (80-90)	90 (80-100)	<0.0005

Tabela 15. Širina QRS kompleksa celog uzorka, kao i u odnosu na grupe.

U tabeli 16 prikazana je dinamika promena širine QRS kompleksa u odnosu na TIMI protok pre, dok je u tabeli 17 prikazana dinamika promena širine QRS kompleksa u odnosu na TIMI protok nakon interventne procedure. Poređeni su svi intrahospitalni, kao i EKG-i koji su snimljeni tokom perioda praćenja sa TIMI protocima.

Varijable	TIMI pre PKI	Grupe					
		Ceo uzorak	p	<6h	p	>6h	p
Širina QRS pre pPKI	TIMI $\leq$ 2	100(90-110)	0.001	100(90-110)	0.001	100(95-110)	0.144
	TIMI>2	82(80-87.5)		80(80-82)		87(80-110)	
Širina QRS nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	100(90-105)	0.001	96.5(85-100)	0.003	100(92-108)	0.081
	TIMI>2	80(80-87.5)		80(80-80)		87.5(80-100)	
Širina QRS 60 min nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	95(85-100)	0.003	89(80-100)	0.004	100(88-100)	0.122
	TIMI>2	80(80-85)		80(80-80)		85(80-100)	
Širina QRS 72 h posle pPKI	TIMI $\leq$ 2	86(80-95)	0.048	84.5(80-95)	0.058	95(85-100)	0.167
	TIMI>2	80(80-85)		80(78-80)		85(80-88)	
Širina QRS 1 mesec nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	85 (80-95)	0.293	80(80-90)	0.427	90(85-100)	0.288
	TIMI>2	82(80-85)		80(80-80)		85(82-85)	
Širina QRS 6 meseci nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	85(80-95)	0.836	80(80-90)	0.707	90(80-100)	0.945
	TIMI>2	85(80-85)		80(80-85)		85(85-95)	

Tabela 16. Dinamika širine QRS kompleksa u zavisnosti od TIMI protoka pre rekanalizacije infarktne arterije, za ceo uzorak i u odnosu na grupe.

Varijable	TIMI na kraju PKI	Grupe					
		Ceo uzorak	p	<6h	p	>6h	p
Širina QRS pre pPKI	TIMI $\leq$ 2	100(95.5-110)	0.058	102.5(100-116)	0.019	100(93.5-105)	0.826
	TIMI>2	100(90-110)		100(86.5-110)		100(93-110)	
Širina QRS nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	100(95-110)	0.002	100(95-110)	0.001	100(95-107.5)	0.336
	TIMI>2	95.5(85-105)		90(85-100)		100(90-106.5)	
Širina QRS 60 min nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	100(89-101)	0.02	100(87.5-105)	0.001	97.5(89-100)	0.711
	TIMI>2	90(82-100)		85(80-100)		98(85-100)	
Širina QRS 72 h posle pPKI	TIMI $\leq$ 2	95(85-100)	<0.0005	95(80-100)	0.001	95(86.5-100)	0.236
	TIMI>2	85(80-95)		80(80-86)		90(85-100)	
Širina QRS 1 mesec nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	90(85-100)	<0.0005	90(80-92.5)	0.004	93.5(85-100)	0.05
	TIMI>2	85(80-90)		80(80-85)		90(81-95)	
Širina QRS 6 meseci nakon pPKI	TIMI $\leq$ 2	90(80-100)	0.001	90(80-92.5)	0.01	95(82.5-100)	0.09
	TIMI>2	85(80-85)		80(78-85)		85(80-95)	

Tabela 17. Dinamika širine QRS kompleksa u zavisnosti od TIMI protoka na kraju pPKI, za ceo uzorak i u odnosu na grupe.

Iz tabele 16 može se zaključiti da ukoliko infarktne arterije nije okludirana i kroz nju postoji TIMI 3 protok, širina QRS kompleksa značajno je uža na EKG-ima pre i nakon procedure u odnosu na sub/okludiranu infarktne arterije i TIMI $\leq$ 2. Ovo se registruje samo u grupi pacijenata koja se javila

unutar 6h od nastanka tegoba, dok u drugoj grupi TIMI protok nije uticao na širinu QRS kompleksa. Iz tabele 17 može se zaključiti da pacijenti sa TIMI 3 protokom na kraju interventne procedure imaju značajno užu QRS kompleks na EKG-ima nakon procedure, ali samo u grupi koja se javila unutar 6h od nastanka tegoba.

Poređenjem stepena miokardnog prebojavanja TMPG sa širinom QRS kompleksa, uočeno je za ceo uzorak da pacijenti sa  $TMPG < 2$  imaju značajno širi QRS kompleks na EKG-u nakon procedure u odnosu na pacijente sa  $TMPG \geq 2$  (100 (95-110) u odnosu na 100 (86-105),  $p=0.031$ ).

Potentni inhibitori glikoprotenskih receptora IIb/IIIa ordinirani su kod skoro 85% pacijenata sa  $TIMI \leq 2$ , što je češće nego u grupi sa  $TIMI > 2$  gde su ordinirani kod svega 27% pacijenata ( $p < 0.0005$ ).

### 5.2.2 Elevacija ST segmenta

Praćenjem visine ST segmentne elevacije registruje se da između grupa postoji statistički signifikantna razlika na EKG-ima pre i odmah nakon pPKI. Srednja vrednost elevacija ST segmenta u grupi A na inicijalnom EKG-u iznosi 3.5 (2.5-5.0) i značajno je viša nego kod pacijenata iz grupe B u kojoj je srednja vrednost 3.0 (2.0-.5.0) ( $p=0.05$ ). Na EKG-ima snimljenim odmah nakon pPKI procedure je obrnuto, kod pacijenata koji su se javili unutar 6h od nastanka tegoba srednja vrednost ST elevacije iznosi 1.0 (0.0-2.5) i niža je nego kod pacijenata druge grupe gde je srednja vrednost 2.0 (0.5.-3.0) ( $p=0.002$ ). Veća rezolucija ST segmentne elevacije ostvaruje se odmah nakon pPKI u grupi A ( $p=0.001$ ), dok u daljem toku nema značajnih razlika u visini i rezoluciji ST segmentne elevacije. Iako su srednje vrednosti elevacije na svim sledećim kontrolnim EKG-ima niže u grupi A, ipak nema statistički značajne razlike između grupa.

### 5.2.3 Elektrokardiografski registrovani poremećaji sprovođenja

Tokom elektrokardiografskog praćenja registrovani su intrahospitalni poremećaji sprovođenja manifestovani u vidu perzistentnih ili tranzitornih blokova desne ili leve grane hisovog snopa. Poremećaji sprovođenja javili su se kod 12.1% pacijenata. U najvećem broju slučajeva registrovan je tranzitorni blok leve grane, češći u grupi A, ali bez statistički značajne razlike između grupa (tabela 18).

Poremećaj sprovođenja	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Bez poremećaja	87 (49.7%)	88 (50.3%)	175 (87.9%)	0.199
Tranzitorni BLG	7 (77.8%)	2 (22.2%)	9 (4.5%)	
Tranzitorni BDG	1 (50%)	1 (50%)	2 (1%)	
Stalni BLG	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Stalni BDG	2 (100%)	0 (0%)	2 (1%)	
Tranzitorni PLHB	2 (50%0)	2 (50%0)	4 (2%)	
Stalni PLHB	1 (20%)	4 (80%)	5 (2.5%)	
Tranzitorni IBLG	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Stalni IBLG	0 (0%)	2 (100%)	2 (1%)	

Tabela 18. EKG-om registrovani intrahospitalni poremećaji sprovođenja  
 Legenda: BLG: blok leve grane; BDG: blok desne grane; PLHB: prednje levi hemi blok; IBLG: inkompletni blok leve grane.



### 5.3 Veliki neželjeni kardiološki događaji (eng. Major adverse cardiac events)

#### 5.3.1 Intrahospitalne komplikacije

Intrahospitalni mortalitet uzorka bio je nizak i iznosio je 0.5%, dok je ukupni procenat intrahospitalnih neželjenih događaja kao posledice STEMI iznosio 12%. Nije postojala statistički značajna razlika između grupa (tabela 19).

Intrahospitalne komplikacije	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Nije bilo komplikacija	88 (50%)	88 (50%)	176 88%	0.326
Tromb u komori	2 (50%)	2 (50%)	4 (2%)	
Srčani zastoj - Ventrikularna fibrilacija	8 (72.7%)	3 (27.3%)	11 (5.5%)	
Srčani zastoj - PEA	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	
Tamponada	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	
Smrtni ishod	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	
Manji do umeren perikardni izliv	1 (20%)	4 (80%)	5 (2.5%)	
Cerebrovaskularni insult	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	

Tabela 19. Intrahospitalne komplikacije.

#### 5.3.2 Vanhospitalne komplikacije

Neželjeni kardiološki događaji van hospitalizacije javili su se kod 16% pacijenata, značajno češće u grupi B ( $p=0.011$ ). Srčana insuficijencija koju je ukupno imalo 14% pacijenata, bila je nazastupljenija kod grupe B ( $p=0.002$ ). Ukupni mortalitet uzorka iznosio je 3%, dok je vanhospitalni mortalitet iznosio 2.5%. Svi smrtni ishodi povezani su sa koronarnim događajem. Zabeleženo je 40 neželjenih događaja koji su se javili kod 32 pacijenta. Prosečno vreme pojave vanhospitalnih neželjenih događaja iznosilo je 120.94 dana (50.5-150). Distribucija neželjenih događaja prikazana je u tabeli 20.

Vanhospitalne komplikacije	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Vanhospitalni smrtni ishod	1 (20%)	4 (80%)	5 (2.5%)	0.011
ReIM tretiranog suda	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	
Manifestna srčana slabost	6 (21.5%)	22 (78.5%)	28 (14%)	
Tromboza stenta	2 (50%)	2 (50%)	4 (2%)	
Restenoza stenta	0 (0)	2 (100%)	2 (1%)	

Tabela 20. Vanhospitalne komplikacije. Legenda: ReIM – reinfarkt miokarda

Kod sedam pacijenata urađena je rekoronarografija zbog sumnje na restenozu (3.5%), ali bez značajne razlike između grupa ( $p=1.0$ ). Restenoza je potvrđena kod 2 pacijenta (1%).

#### 5.4 Dvojna antiagregaciona terapija i funkcionalni status na šestomesečnom kontrolnom pregledu

U uzorku su korišćena dva protokola dvojne antiagregacione terapije. Jedan su činili acetil salicilna kiselina i clopidogrel, a drugi acetil salicilna kiselina i ticagrelor. Medikamenti su se davali prema odluci ordinarijusa. Postojala je statistički značajna razlika između grupa. U grupi A češće su se davali acetil salicila kiselina i klopidogrel, a u grupi B acetil salicilna kiselina i ticagrelor ( $p=0.002$ ). Iako je postojala razlika između grupa, dvojna antiagregaciona terapija nije statistički značajno povezana sa pojavom MACE tokom perioda praćenja ( $p = 0.832$ ). Distribucija pacijenata u odnosu na dvojni antiagregacionu terapiju prikazana je u tabeli 21.

DAPT	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
Aspirin + Clopidogrel	71 (71%)	48 (48%)	119 59.5%	0.002
Aspirin + Ticagrelor	29 (29%)	52 (52%)	81 40.5%	

Tabela 21. Distribucija pacijenata u odnosu na DAPT

Funkcionalni status procenjivan je na šestomesečnom kontrolnom pregledu korišćenjem NYHA klasifikacije za srčanu slabost i CCS za postojanje anginoznih tegoba. Postojale su statistički značajne razlike između grupa s obzirom na prisustvo hronične srčane slabosti kvantifikovane NYHA klasifikacijom. U grupi B češća je zastupljenost težih oblika srčane slabosti ( $p=0.023$ ) (tabela 22).

Varijabla	Status		Ceo uzorak	p vrednost
	<6h	>6h		
NYHA I	94 (55%_)	77 (45%)	171 88.1%	0.023
NYHA I/II	1 (100%)	0 (0%)	1 (0.5%)	
NYHA II	4 (21.1%)	15 (78.9%)	19 (9.9%)	
NYHA II/III	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	
NYHA III	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	
NYHA III/IV	0 (0%)	1 (100%)	1 (0.5%)	

Tabela 22. NYHA klasifikacija na šestomesečnoj kontroli

Na anginozne tegobe, predominantno na CCS1, žalilo se 10.8% pacijenata na kontrolnom šestomesečnom pregledu, te nije postojala statistički značajna razlika između grupa ( $p=0.721$ ).

### 5.5 Uticaj infarktne arterije na širinu QRS kompleksa

Poređenjem širine QRS kompleksa sa infarktnom arterijom (IRA) registrovano je da postoje značajne razlike između grupa, tj. da okludiran krvni sud utiče na širinu QRS kompleksa (tabela 23).

Varijabla	IRA	Percentili			p1	p2	p3
		25	50	75			
Širina QRS pre PCI	LAD	92.00	100.00	110.00	0.052	0.059	0.359
	RCX	89.00	99.00	102.50			
	ACD	90.00	100.00	110.00			
Širina QRS nakon PCI	LAD	92.00	100.00	110.00	0.006	0.016	0.173
	RCX	85.00	89.00	100.00			
	ACD	90.00	95.00	100.00			
Širina QRS 60 min nakon PCI	LAD	90.00	100.00	105.00	0.003	< 0.0005	0.951
	RCX	85.00	85.00	100.00			
	ACD	80.00	90.00	100.00			
Širina QRS 72 h nakon PCI	LAD	85.00	95.00	100.00	0.003	< 0.0005	0.857
	RCX	80.00	85.00	92.50			
	ACD	80.00	85.00	95.00			
Širina QRS 1 mesec nakon PCI	LAD	85.00	90.00	100.00	0.001	< 0.0005	0.505
	RCX	80.00	85.00	90.00			
	ACD	80.00	80.00	90.00			
Širina QRS 6 meseci nakon PCI	LAD	85.00	90.00	100.00	0.006	< 0.0005	0.539
	RCX	80.00	82.50	90.00			
	ACD	78.00	80.00	90.00			

Tabela 23. Širina QRS kompleksa u odnosu na IRA. Postojanje statističke značajnosti između širine QRS kompleksa i IRA. p1- LAD Vs. RCX, p2-LAD Vs. ACD, p3-RCX Vs. ACD

Iz tabele 23 može se zaključiti da pre otvaranja infarktne arterije nema statistički značajne razlike između širine QRS kompleksa u odnosu na krvni sud. Nakon otvaranja krvnog suda dolazi do

pojave razlike između širine QRS kompleksa u odnosu na IRA. Širina QRS kompleksa nakon PCI veća je kod pacijenata koji su imali okluziju LAD u odnosu na pacijente sa okluzijom RCX i ACD. Nema statistički značajne razlike između širine QRS kompleksa kod pacijenta sa okluzijom RCX i ACD.

Širina QRS	Vreme/IRA	Broj pacijenata	Srednja vrednost	Std. devijacija	p vrednosti
Širina QRS pre PKI	<6h i LAD	29	103,45	±17,27	0.947
	>6h i LAD	49	103,22	±12,25	
Širina QRS nakon PKI	<6h i LAD	29	101,79	±20,38	0.733
	>6h i LAD	49	103,16	±13,58	
Širina QRS 60 min nakon PKI	<6h i LAD	29	100,97	±18,72	0.853
	>6h i LAD	49	100,24	±11,67	
Širina QRS 72 h posle PKI	<6h i LAD	29	91,79	±17,83	0.109
	>6h i LAD	48	96,98	±10,28	
Širina QRS 1 mesec	<6h i LAD	28	89,57	±12,67	0.024
	>6h i LAD	47	96,06	±11,26	
Širina QRS 6 meseci	<6h i LAD	28	89,46	±12,05	0.050
	>6h i LAD	45	95,13	±11,69	

Tabela 24. Širina QRS kompleksa kod pacijenata sa okluzijom LAD u odnosu na vreme od pojave tegoba

U tabeli 24 prikazana je prosečna širina QRS kompleksa kod okluzije LAD u odnosu na vreme pojave tegobe. Vidi se da je širina QRS kompleksa bez većih razlika intrahospitalno, dok je tokom perioda praćenja na kontrolama posle mesec, odnosno šest meseci, širina QRS kompleksa značajno uža kod pacijenata koji su se javili unutar 6h od pojave tegoba.

Kod pacijenata sa okluzijom RCX nije postojala statistički značajna razlika između širine QRS kompleksa u odnosu na vreme nastanka tegoba (tabela 25).

Širina QRS	Vreme/IRA	Broj pacijenata	Srednja vrednost	Std. Devijacija	p vrednost
Širina QRS pre PKI	<6h i RCX	8	93,13	±14,377	0.266
	>6h i RCX	12	99,25	±9,612	
Širina QRS nakon PKI	<6h i RCX	8	87,75	±12,948	0.190
	>6h i RCX	12	95,25	±11,474	
Širina QRS 60 min nakon PCI	<6h i RCX	8	86,50	±10,461	0.248
	>6h i RCX	12	94,17	±15,931	
Širina QRS 72 h posle PKI	<6h i RCX	8	85,25	±8,565	0.481
	>6h i RCX	12	87,92	±7,821	
Širina QRS 1 mesec	<6h i RCX	8	83,75	±7,906	0.354
	>6h i RCX	12	87,08	±7,525	
Širina QRS 6 meseci	<6h i RCX	8	84,38	±7,289	0.517
	>6h i RCX	12	86,67	±7,785	

Tabela 25. Širina QRS kompleksa kod pacijenata sa okluzijom RCX u odnosu na vreme od pojave tegoba

Kod pacijenata sa okluzijom RCA registrovana je statistički značajna razlika u širini QRS kompleksa 60 minuta nakon procedure kao i na svim ostalim kontrolnim EKG zapisima. QRS kompleks je uži kod pacijenata koji su se javili unutar 6h od početka tegoba, a nakon 60 minuta od pPKI, u odnosu na pacijente koji su se javili nakon 6h od početka tegoba (tabela 26).

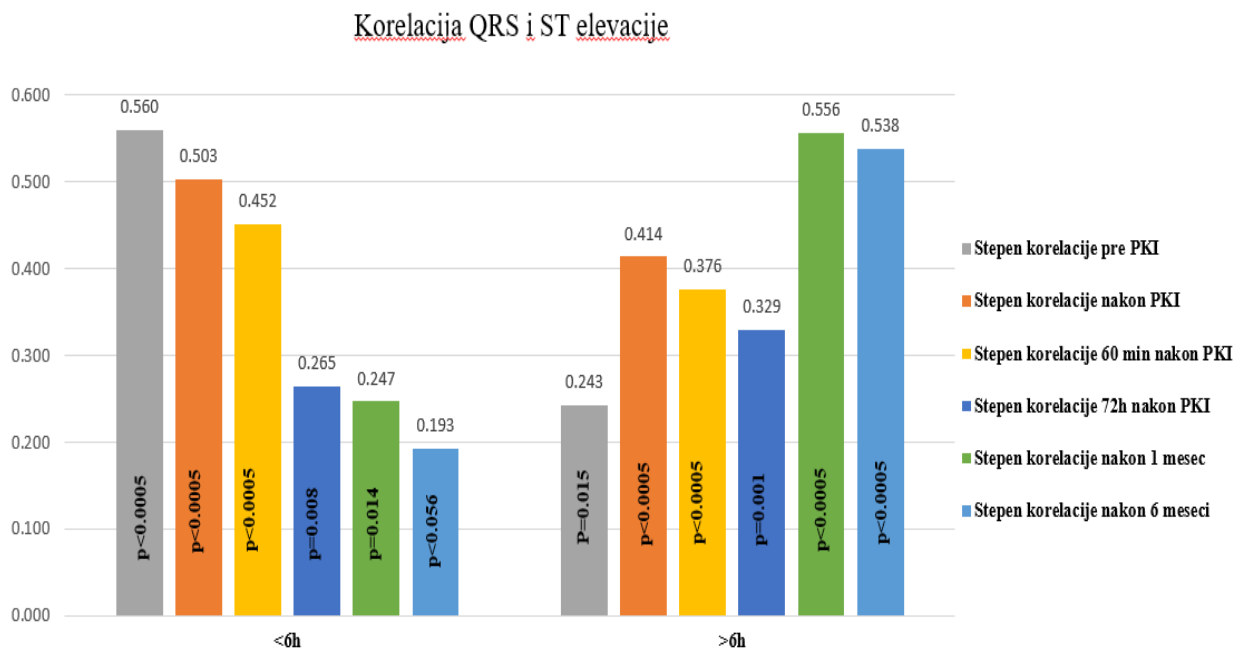
Širina QRS	Vreme/IRA	Broj pacijenata	Srednja vrednost	Std. Devijacija	p vrednost
Širina QRS pre PCI	<6 i RCA	63	99,08	±12,286	0.940
	>6 i RCA	39	99,26	±10,130	
Širina QRS nakon PCI	<6 i RCA	63	96,17	±15,499	0.346
	>6 i RCA	39	98,90	±11,466	
Širina QRS 60 min nakon PCI	<6 i RCA	63	88,84	±10,302	0.010
	>6 i RCA	39	94,26	±9,733	
Širina QRS 72 h posle PCI	<6 i RCA	63	84,33	±7,833	0.002
	>6 i RCA	39	89,67	±8,698	
Širina QRS 1 mesec	<6 i RCA	63	82,16	±6,783	0.002
	>6 i RCA	39	87,41	±8,363	
Širina QRS 6 meseci	<6 i RCA	63	82,37	±7,665	0.010
	>6 i RCA	38	87,24	±10,995	

Tabela 26. Širina QRS kompleksa kod pacijenata sa okluzijom RCA u odnosu na vreme od pojave tegoba

## 5.6 Korelacija QRS kompleksa sa ST elevacijom, kardiospecifičnim enzimima, TIMI protokom i ehokardiografskim parametrima

### 5.6.1 Korelacija QRS kompleksa i ST elevacije

U grafikonu 3 prikazana je korelacija između QRS kompleksa i ST segmentne elevacije za obe grupe pacijenata.

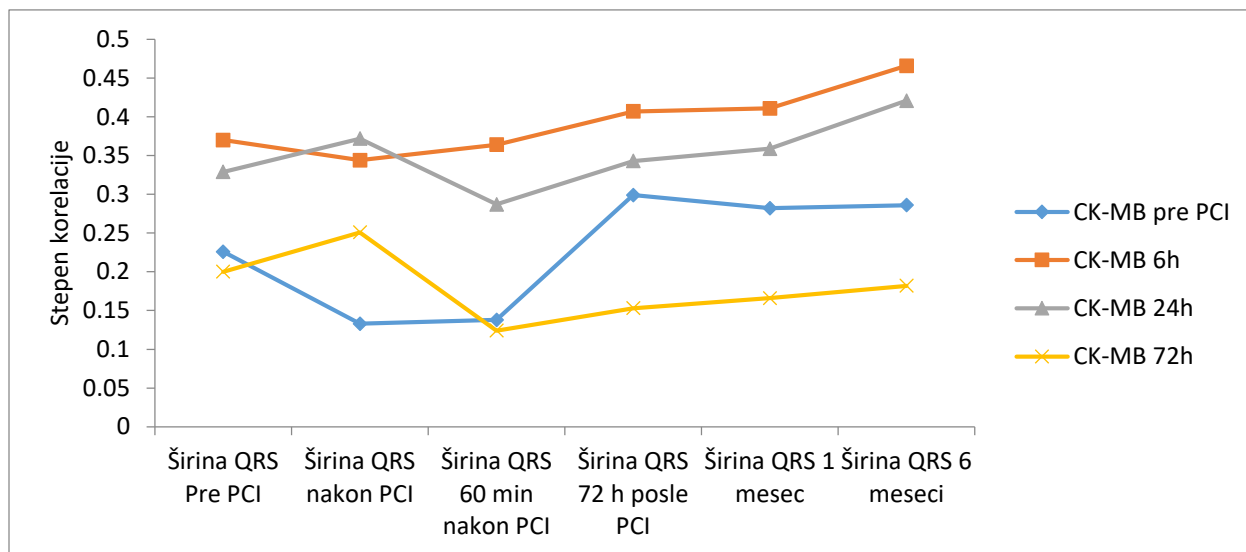


Grafikon 3. Korelacija između QRS kompleksa i ST elevacije

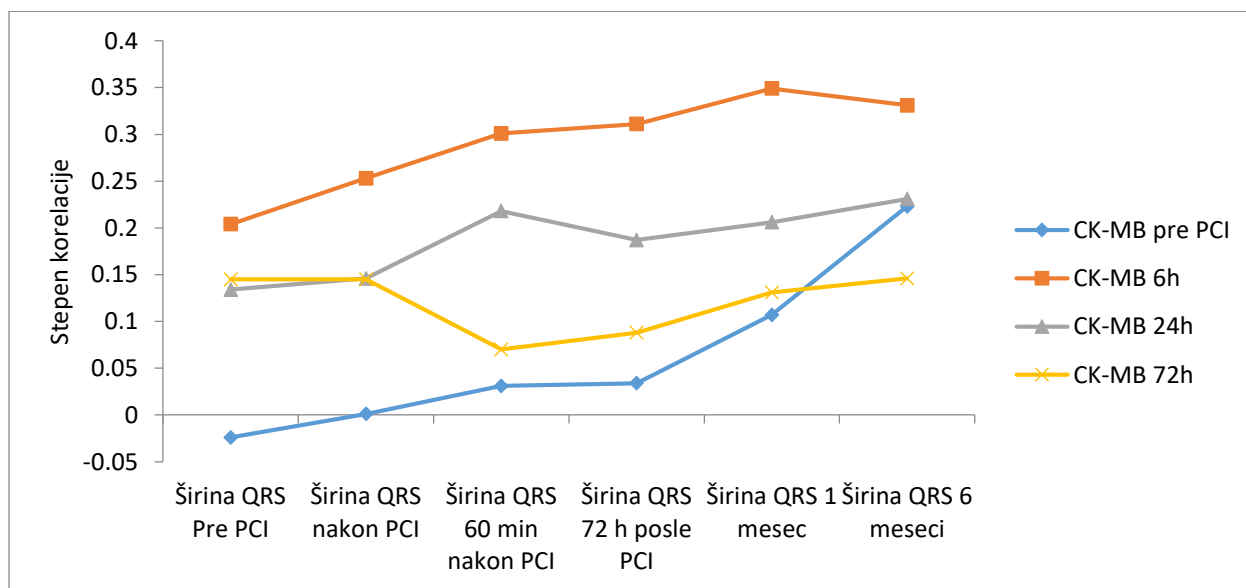
Na osnovu dobijenih vrednosti može se zaključiti da postoji pozitivna korelacija između ST elevacije i QRS kompleksa. U grupi A najveći stepen pozitivne korelacije između širina QRS kompleksa postoji pre procedure, a potom na EKG-ima odmah nakon procedure i posle sat vremena. Iako se na ostalim kasnijim EKG-ima registruje pozitivna korelacija, slabijeg je intenziteta. Nasuprot ovome u grupi B na EKG-ima pre procedure, kao i na ostalim intrahospitalnim EKG-ima, postoji pozitivna korelacija, ali nižeg stepena. U grupi B najveći stepen širine QRS kompleksa sa ST elevacijom registruje se mesec dana od procedure.

### 5.6.2 Korelacija QRS kompleksa sa kardiospecifičnim enzimima

Praćeno je postojanje korelacije između QRS kompleksa i kardiospecifičnih enzima (CK-MB i TNI) za obe grupe pacijenata. Dobijene vrednosti prikazane su u grafikonima 4, 5, 6 i 7.

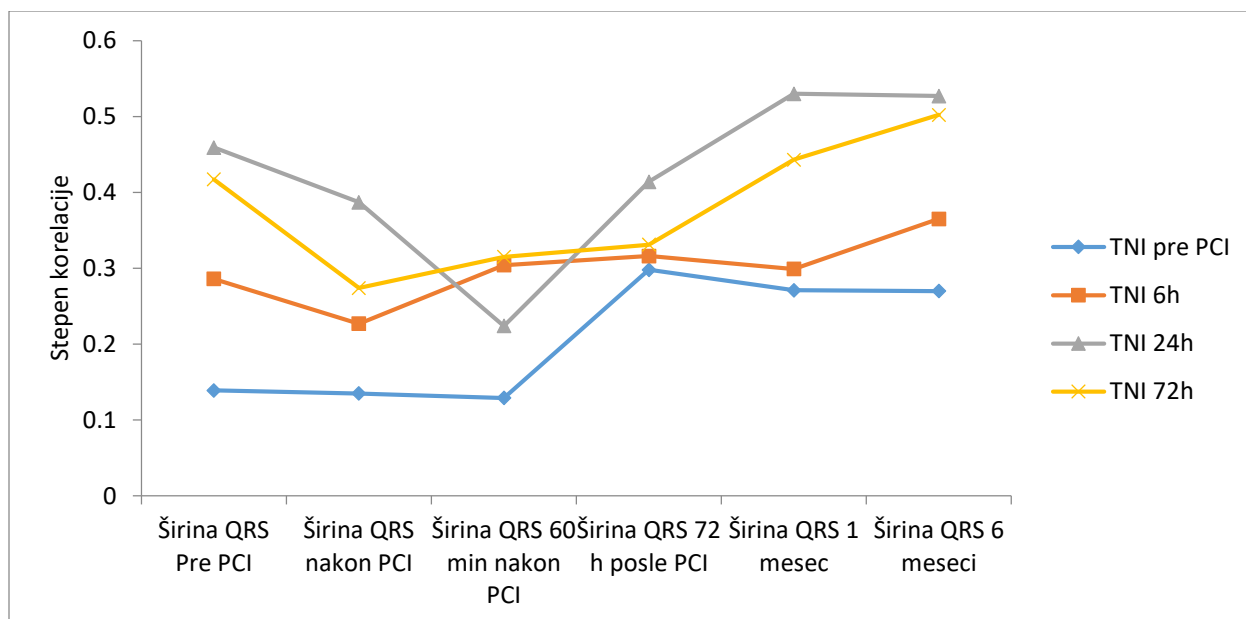


Grafikon 4. Korelacija QRS kompleksa sa kreatin fosfokinazom MB za grupu pacijenata koja se javila u periodu <6h od početka tegoba

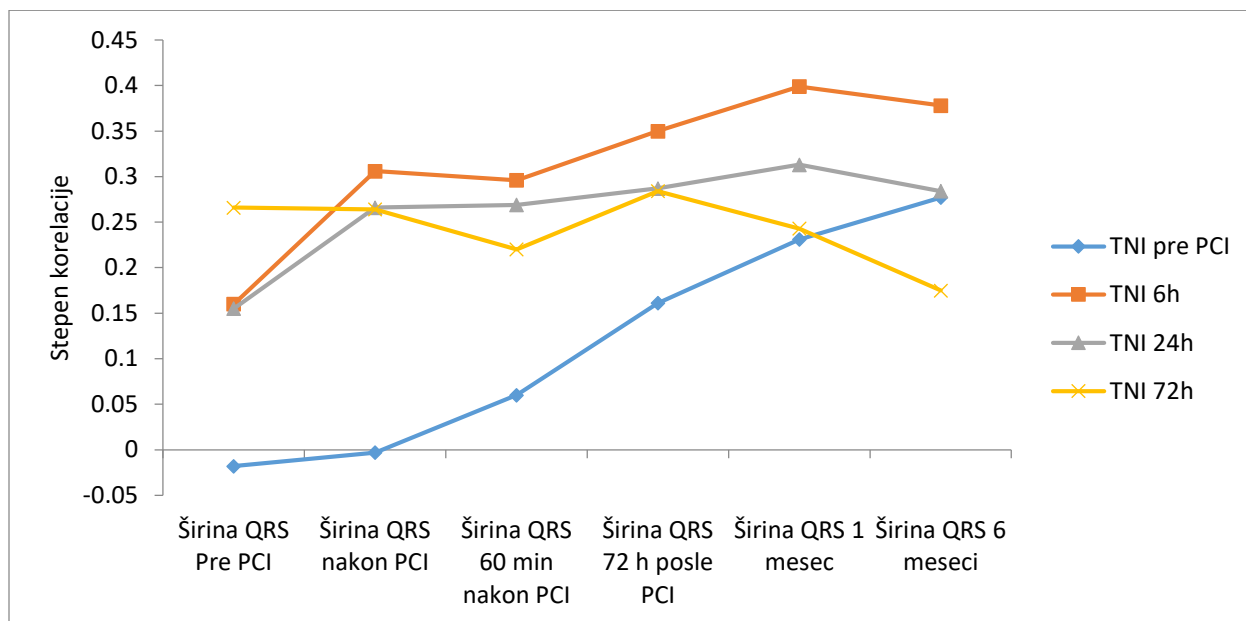


Grafikon 5. Korelacija QRS kompleksa sa kreatin fosfokinazom MB za grupu pacijenata koja se javila u periodu >6h od početka tegoba





Grafikon 6. Korelacija QRS kompleksa sa troponinom I za grupu pacijenata koja se javila u periodu <6h od početka tegoba



Grafikon 7. Korelacija QRS kompleksa sa troponinom I za grupu pacijenata koja se javila u periodu >6h od početka tegoba

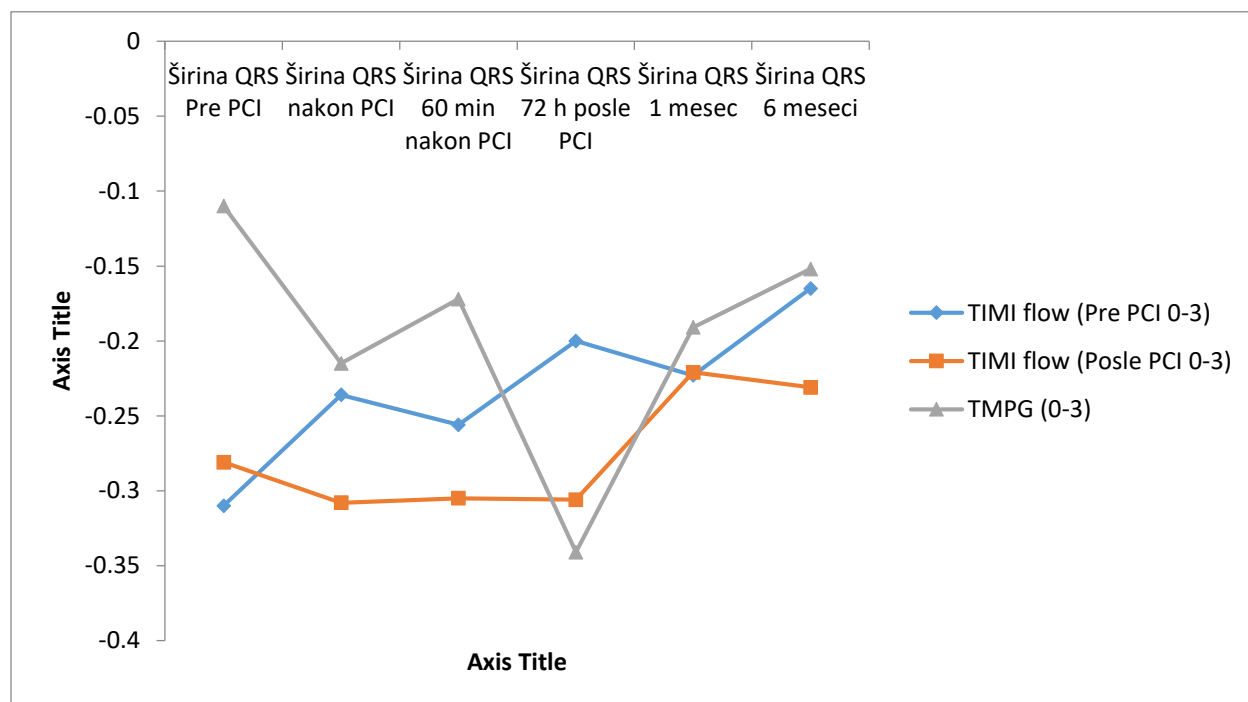
U prvoj grupi pacijenata najveći stepen pozitivne korelacije za CK-MB sa QRS kompleksom je između enzima posle 6h sa EKG-om na šestomesečnoj kontroli ( $r=466$ ,  $p<0.0005$ ), dok su vrednosti TNI pokazale najveću korelaciju sa QRS kompleksom za vrednosti enzima posle 24h sa EKG-om na šestomesečnoj kontroli ( $r=527$ ,  $p<0.0005$ ).

U drugoj grupi pacijenata stepen pozitivne korelacije između CK-MB i TNI sa QRS kompleksom bio je najveći između enzima posle 6h sa EKG-om na šestomesečnoj kontroli ( $r_{ckmb}=419$ ,  $p<0.0005$ ,  $r_{tni}=414$ ,  $p<0.0005$ ).

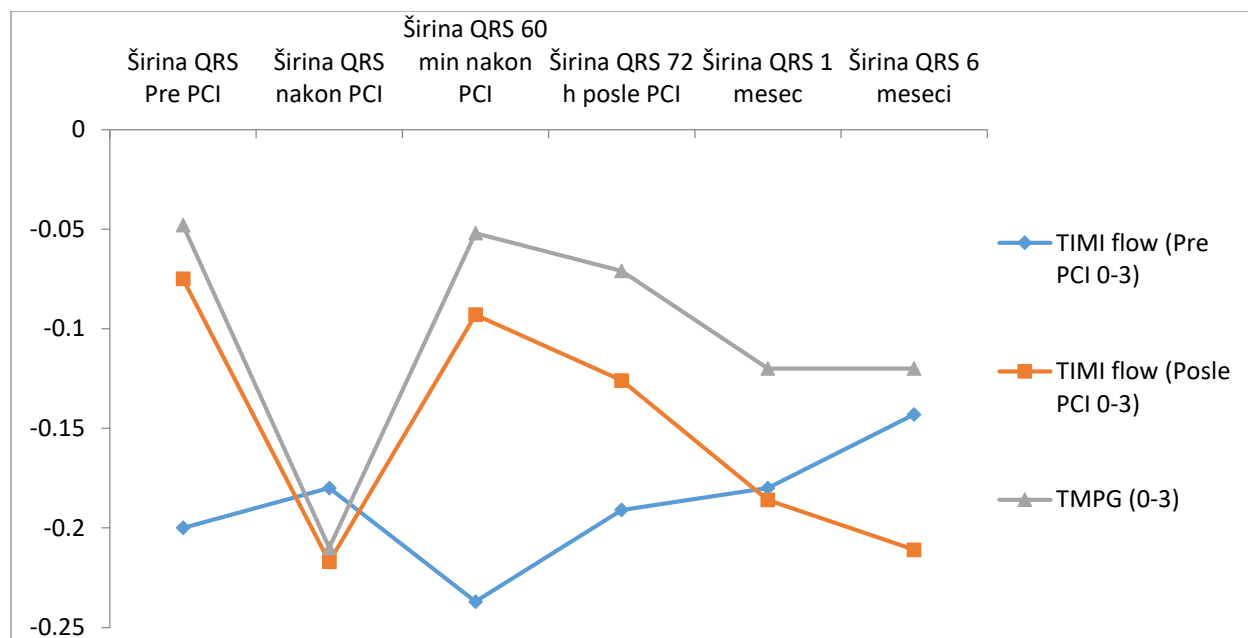
Iz ovih grafikona možemo zaključiti da su u obe grupe pacijenata postojale uglavnom korelacije srednjeg stepena između visine vrednosti CK-MB, TNI i širine QRS kompleksa. QRS kompleks je širi ako su vrednosti kardiospecifičnih enzima više.

### 5.6.3 Korelacija QRS kompleksa sa TIMI protokom i stepenom miokardnog prebojavanja TMPG

Praćeno je postojanje korelacije između QRS kompleksa sa TIMI protokom i TMPG. Dobijene vrednosti prikazane su u grafikonima 8 i 9.



Grafikon 8. Korelacija QRS kompleksa sa TIMI protokom i TMPG za grupu pacijenata koja se javila <6h od početka tegoba



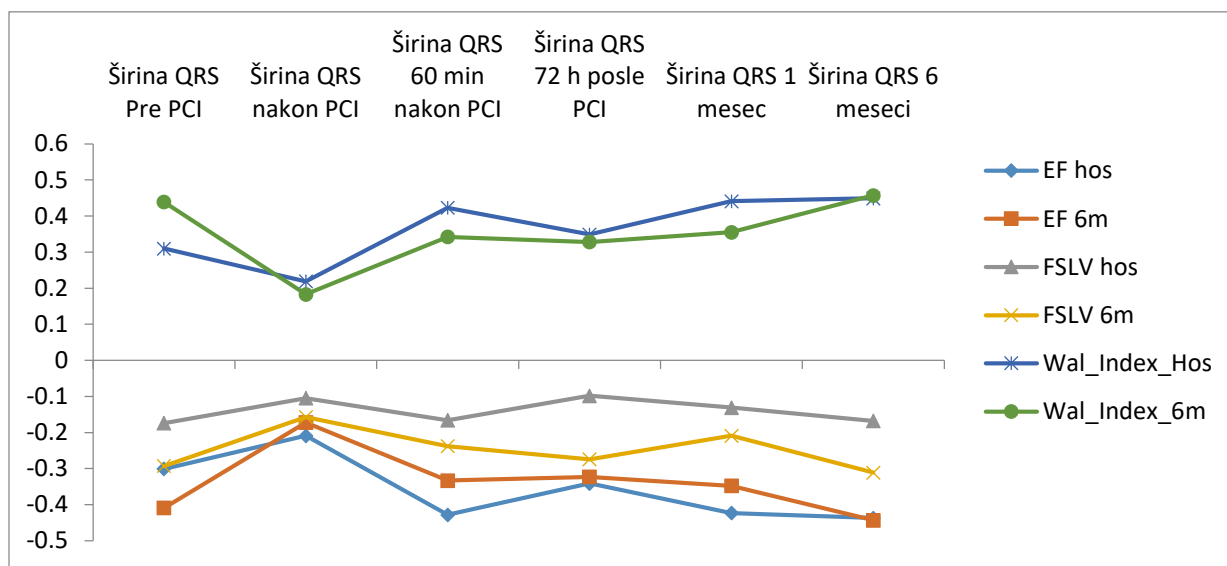
Grafikon 9. Korelacija QRS kompleksa sa TIMI protokom i TMPG za grupu pacijenata koja se javila >6h od početka tegoba

U prvoj grupi pacijenata najveći stepen negativne korelacije registrovan je između TIMI protoka nakon pPKI procedure sa QRS kompleksom na EKG-u snimljenom posle 72h ( $r=-0.306$ ,  $p=0.002$ ). U drugoj grupi pacijenata najveći stepen negativne korelacije postojao je između TIMI protoka nakon pPKI procedure sa QRS kompleksom na EKG-u snimljenom na kontrolnom pregledu 6 meseci od procedure ( $r=-0.211$ ,  $p=0.04$ ). TMPG je u prvoj grupi pacijenata pokazao negativnu korelaciju sa QRS kompleksom na EKG-u snimljenom 72h nakon pPKI ( $r=-0.341$ ,  $p=0.001$ ), dok je u drugoj grupi pacijanata TMPG pokazao negativnu korelaciju sa QRS kompleksom na EKG-u snimljenom odmah nakon procedure ( $r=-0.210$ ,  $p=0.036$ ).

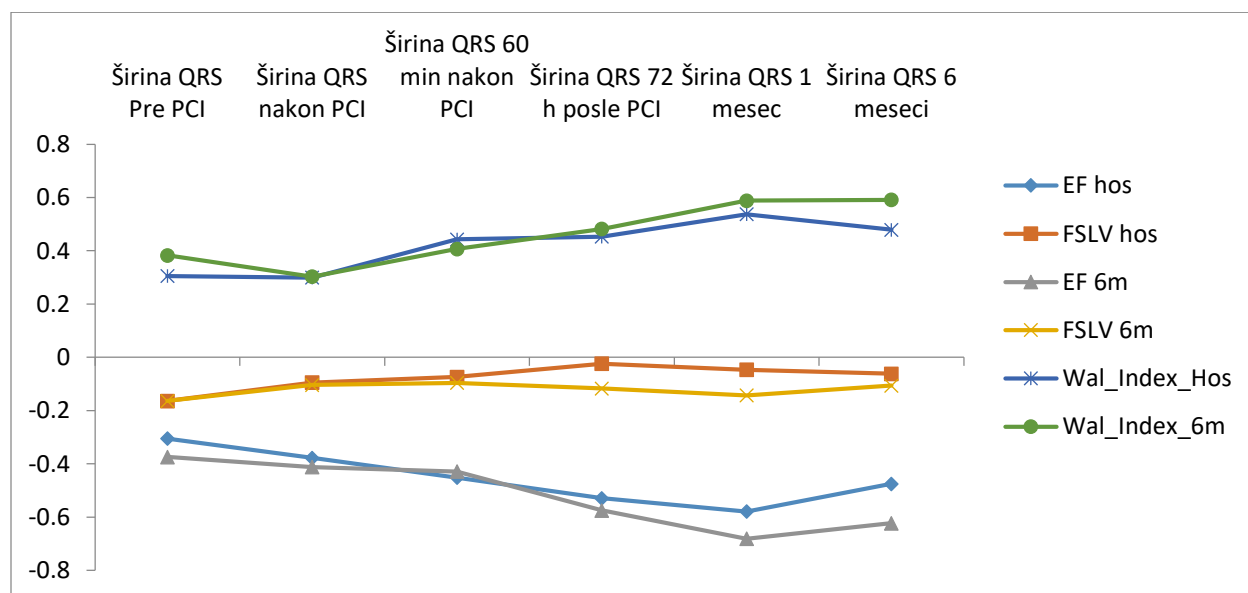
TIMI protok i TMPG u obe grupe pacijenata pokazali su postojanje negativne korelacije sa širinom QRS kompleksa. Širina QRS kompleksa je veća ako je protok lošiji a prebojavanje miokarda slabije.

### 5.6.4 Korelacija QRS kompleksa sa ehokardiografskim parametrima

U obe grupe pacijenata načinjenja je korelacija između širine QRS kompleksa i ehokardiografskih parametara praćenih intrahospitalno i na kontrolnom pregledu posle 6 meseci. Korelirani ehokardiografski parametri su istisna frakcija, frakcija skraćenja leve komore i WMSI (grafikoni 10 i 11).



Grafikon 10. Korelacija QRS kompleksa sa ehokardiografskim parametrima za grupu pacijenata koja se javila <6h od početka tegoba



Grafikon 11. Korelacija QRS kompleksa sa ehokardiografskim parametrima za grupu pacijenata koja se javila >6h od početka tegoba

Iz prikazanih grafikona može se zaključiti da u obe grupe pacijenata širina QRS kompleksa ima negativnu korelaciju sa vrednostima istisne frakcije leve komore, odnosno što je širina QRS kompleksa veća, to je vrednost EF niža.

U grupi A visok stepen korelacije  $EF_{hos}$  pokazuje sa  $QRS_{60\text{ minuta}}$  ( $r=-0.428$ ,  $p<0.0005$ ) i  $QRS_{6m}$  ( $r=-0.437$ ,  $p<0.0005$ ), dok  $EF_{6m}$  pokazuje najveći stepen korelacije sa  $QRS_{prePKI}$  ( $r=-0.409$ ,  $p<0.0005$ ), kao i  $QRS_{6m}$  ( $r=-0.443$ ,  $p<0.0005$ ).

U grupi B najveći stepen korelacije je između  $EF_{hos}$  i  $QRS_{72h}$  ( $r=-0.529$ ,  $p<0.0005$ ) i sa  $QRS_{1m}$  ( $r=-0.579$ ,  $p<0.0005$ ), dok  $EF_{6m}$  takođe najveći stepen pokazuje sa  $QRS_{72h}$  ( $r=-0.575$ ,  $p<0.0005$ ) i sa  $QRS_{1m}$  ( $r=-0.681$ ,  $p<0.0005$ ).

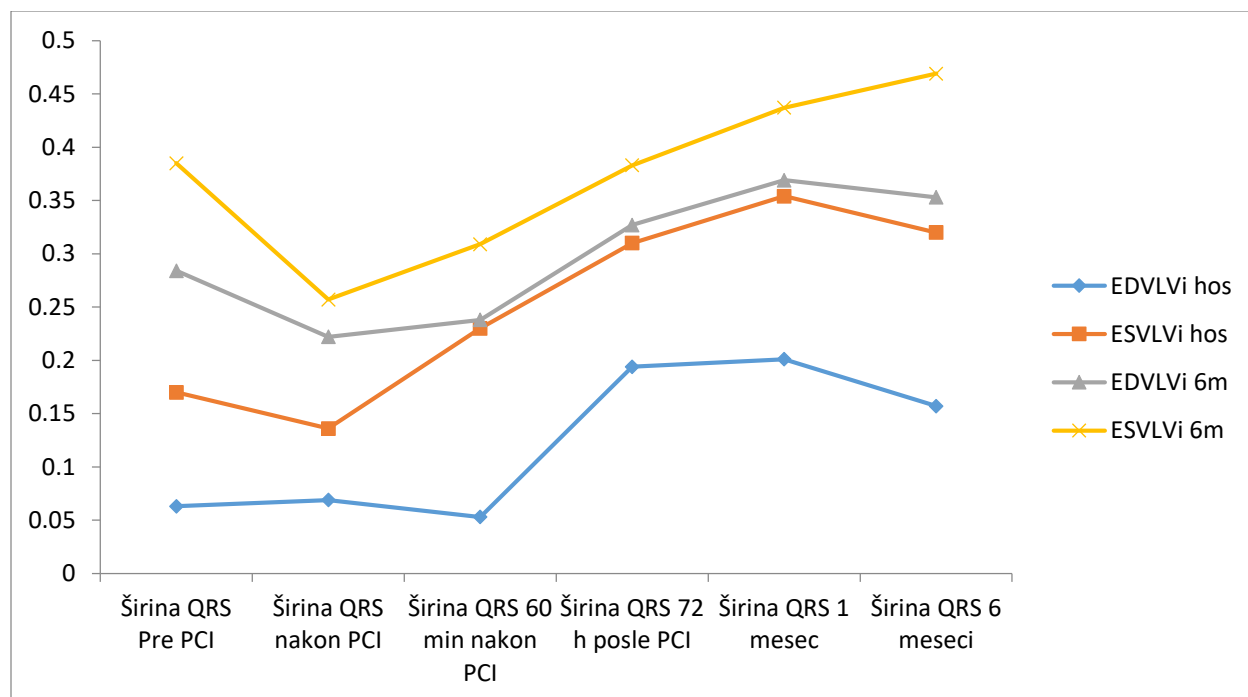
Frakcija skraćenja leve komore pokazuje slabiji stepen negativne korelacije u obe grupe pacijenata.

Parametar indeksirane kinetike leve komore (WMSI) pokazuje u obe grupe pacijenata pozitivnu korelaciju sa QRS kompleksom, odnosno što je kinetika leve komore lošija (veći indeks), to je širina QRS kompleksa veća.

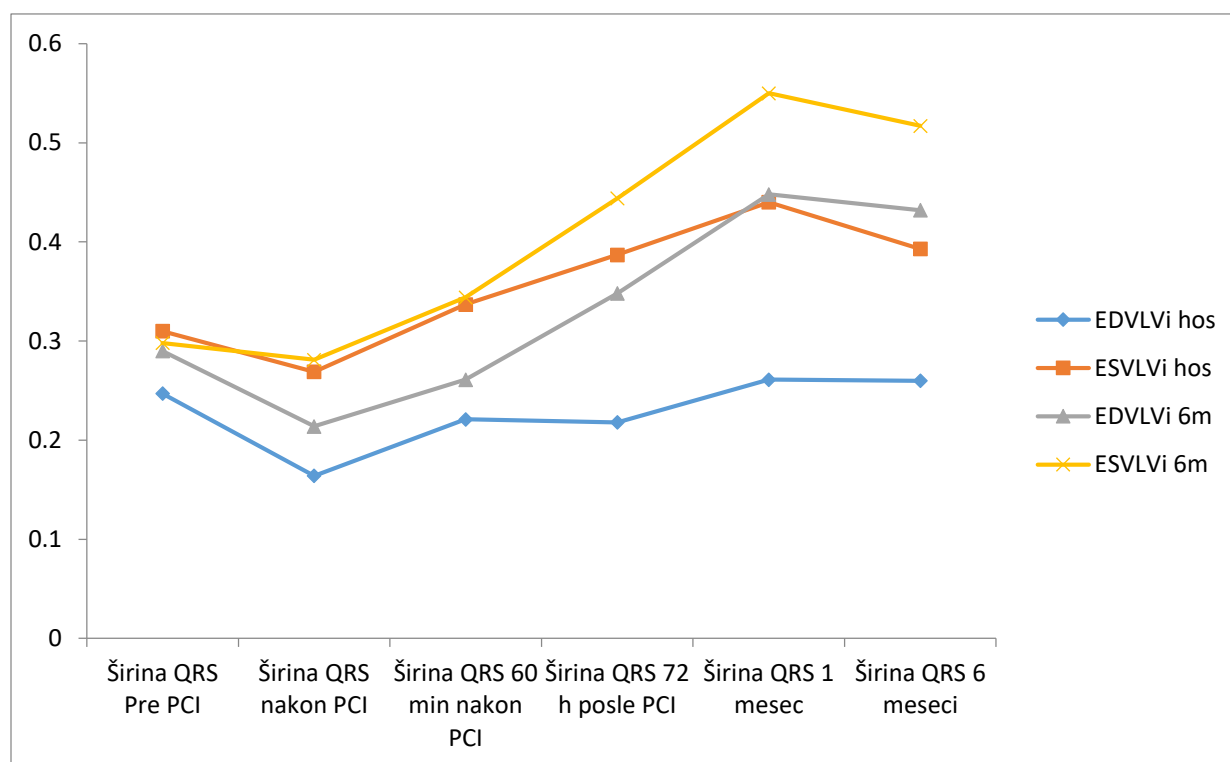
U grupi A najveći stepen korelacije pokazuje  $WMSI_{hos}$  sa  $QRS_{60min}$  ( $r=0.423$ ,  $p<0.0005$ ) i sa  $QRS_{6m}$  ( $r=0.449$ ,  $p<0.0005$ ), dok  $WMSI_{6m}$  pokazuje najveći stepen korelacije sa  $QRS_{prePKI}$  ( $r=0.439$ ,  $p<0.0005$ ) i sa  $QRS_{6m}$  ( $r=0.457$ ,  $p<0.0005$ ).

U grupi B najveći stepen korelacije pokazuje  $WMSI_{hos}$  sa  $QRS_{72h}$  ( $r=0.453$ ,  $p<0.0005$ ) i sa  $QRS_{1m}$  ( $r=0.537$ ,  $p<0.0005$ ), dok  $WMSI_{6m}$  pokazuje najveći stepen korelacije sa  $QRS_{72h}$  ( $r=0.482$ ,  $p<0.0005$ ) i sa  $QRS_{6m}$  ( $r=0.591$ ,  $p<0.0005$ ).

U grafikonima 12 i 13 prikazana je korelacija za obe grupe pacijenata između širine QRS kompleksa i end-sistolnog, odnosno end-dijastolnog volumena leve komore na ehokardiografskim pregledima načinjenim intrahospitalno, kao i na kontrolnom pregledu posle 6 meseci.



Grafikon 12. Korelacija QRS kompleksa sa ehokardiografskim parametrima za grupu pacijenata koja se javila <6h od početka tegoba



Grafikon 13. Korelacija QRS kompleksa sa ehokardiografskim parametrima za grupu pacijenata koja se javila >6h od početka tegoba

Iz prikazanih grafikona može se uočiti da u obe grupe pacijenata postoji pozitivna korelacija između ehokardiografskih parametara i širine QRS kompleksa, odnosno što je veći indeks end-sistolnog i end-dijastolnog volumena, to je širina QRS kompleksa veća. Veći stepen korelacije sa ovim parametrima registrovan je u grupi B ( $r=550$  i  $517$ ,  $p<0.0005$ ).

### 5.7 Analiza faktora koji utiču na istisnu frakciju leve komore na šestomesečnoj kontroli

Korišćenjem binarne logističke analize izdvojeni su faktori koji značajno utiču na pojavu snižene istisne frakcije leve komore ( $EF<50\%$ ) na kontrolnom ehokardiografskom pregledu na šestomesečnoj kontroli (tabela 27).

Varijabla	OR	95% CI	p - vrednost
TIMI protok nakon PCI	0.668	0.494 – 0.905	p=0.009
CKMB <sub>72h</sub>	1.012	1.002-1.023	p=0.019
TNI <sub>24h</sub>	1.106	1.056-1.159	p<0.0005
TNI <sub>72h</sub>	1.282	1.144-1.436	p<0.0005
QRS <sub>nakon PKI</sub>	1.043	1.019-1.066	p<0.0005
QRS <sub>60min nakon PKI</sub>	1.068	1.037-1.101	p<0.0005
QRS <sub>72h nakon PKI</sub>	1.085	1.048-1.124	p<0.0005
QRS <sub>nakon 1 mesec</sub>	1.124	1.080-1.170	p<0.0005
ST elevacija <sub>nakon PKI</sub>	1.873	1.504-2.331	p<0.0005
ST elevacija <sub>60min nakon PKI</sub>	2.515	1.807-3.502	p<0.0005
ST elevacija <sub>72h nakon PKI</sub>	7.333	3.699-14.534	p<0.0005
ST elevacija <sub>1m nakon PKI</sub>	20.101	6.583-61.373	p<0.0005

Tabela 27. Faktori koji doprinose pojavi snižene istisne frakcije ( $EF<50\%$ ) na šestomesečnoj kontroli.

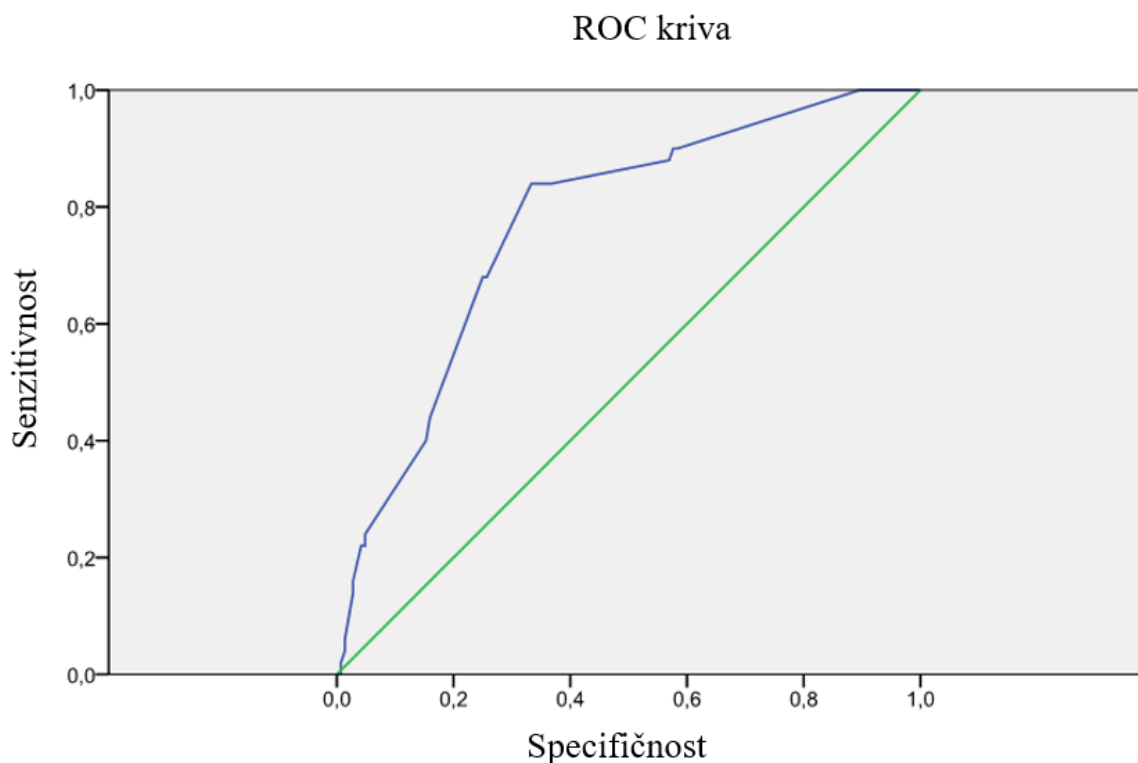
TIMI protok nakon pPKI procedure utiče na istisnu frakciju leve komore. Povećanje TIMI protoka za jedan nakon pPKI smanjuje rizik od snižene istisne frakcije ( $EF<50\%$ ) na šestomesečnoj kontroli za skoro 35%.

Od kardiospecifičnih enzima izdvojili su se CK-MB nakon 72h i TNI nakon 24h i 72h. Povećanje vrednosti CK-MB za jedan povećava rizik od EF<50% za svega 1.2%, dok povećanje vrednosti TNI nakon 24h i 72h povećavaju rizik za pojavu EF<50% nakon 6 meseci za 10%, odnosno 30%.

Od elektrokardiografskih parametara povećanje širine QRS kompleksa za 1msec povećava rizik za pojavu EF<50% nakon šestomesečne kontrole kod QRS<sub>nakon PKI</sub> za 4.5% i kod QRS<sub>60min nakon PKI</sub> za 7%, dok QRS<sub>72h nakon PKI</sub> za 8.5%, kod QRS<sub>1m nakon PKI</sub> 12.5%.

Povećanje vrednosti ST elevacije za +1mm povećava rizik od EF<50% kod ST elevacije nakon PKI za 87.5%, kod ST elevacije nakon 60 min 2.5 puta, kod ST elevacije 7.5 puta nakon 72h i kod ST elevacije nakon mesec dana povećava rizik čak 20 puta.

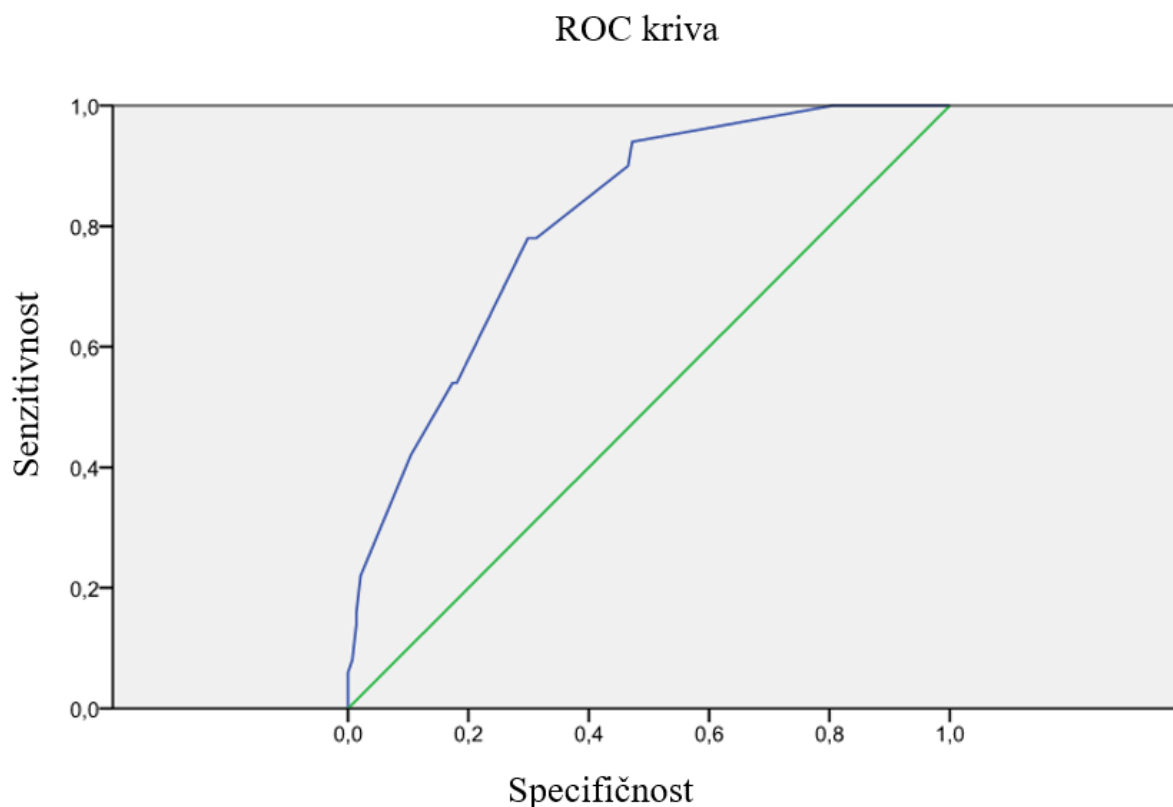
ROC analiza je pokazala da širina QRS kompleksa na EKG-u snimljenom nakon 72h može biti marker za predikciju snižene istisne frakcije leve komore na šestomesečnoj kontroli ( $p<0.0005$ ; AUC=0.771; cut-off=89). Senzitivnost je 84%, a specifičnost 66.7% (grafikon 14).



Grafikon 14. ROC kriva analize QRS kompleksa nakon 72h.



ROC analiza pokazala je i da je vrednost QRS kompleksa nakon mesec dana precizniji i bolji marker za predikciju EF<50% ( $p<0.0005$ ; AUC=0.808; cut-off=89 msec.) Senzitivnost je 78% a specifičnost 70.1% (grafikon 15).



Grafikon 15. ROC kriva analize QRS kompleksa nakon mesec dana.

Zaključuje se da QRS kompleks nakon mesec dana utiče na istisnu frakciju na šestomesečnom ehokardiografskom pregledu. Pacijenti kod kojih je QRS kompleks nakon jednog meseca širi od granične vrednosti od 89 msec, imaju skoro 8.5 puta veći rizik od EF<50%, OR 8.328 (95% CI 3.901-17.778).

### 5.8 Analiza faktora koji utiču na pojavu velikih neželjenih kardioloških događaja (MACE)

Korišćenjem binarne logističke analize izdvojeni su faktori koji značajno utiču na pojavu neželjenih kardioloških događaja tokom perioda praćenja (tabela 28).

Varijabla	OR	95% CI	p - vrednost
Vreme od pojave tegoba	3.020	1.319-6.914	p=0.009
EF <sub>hos</sub>	0.856	0.804-0.911	p<0.0005
TNI <sub>0</sub>	1.134	1.013-1.269	p=0.029
QRS <sub>60min</sub>	5.129	2.172-12.113	p<0.0005
TIMI protok nako pPKI	0.590	0.424-0.822	p=0.002
TIMI <sub>MPG</sub>	0.715	0.568-0.901	p=0.004

Tabela 28. Faktori koji doprinose pojavi MACE tokom perioda praćenja

Vreme od pojave tegoba do prijema utiče na pojavu MACE. Pacijenti koji se jave u periodu od 6 do 12h imaju 3 puta veći rizik za MACE u odnosu na pacijente koji se jave u periodu <6h.

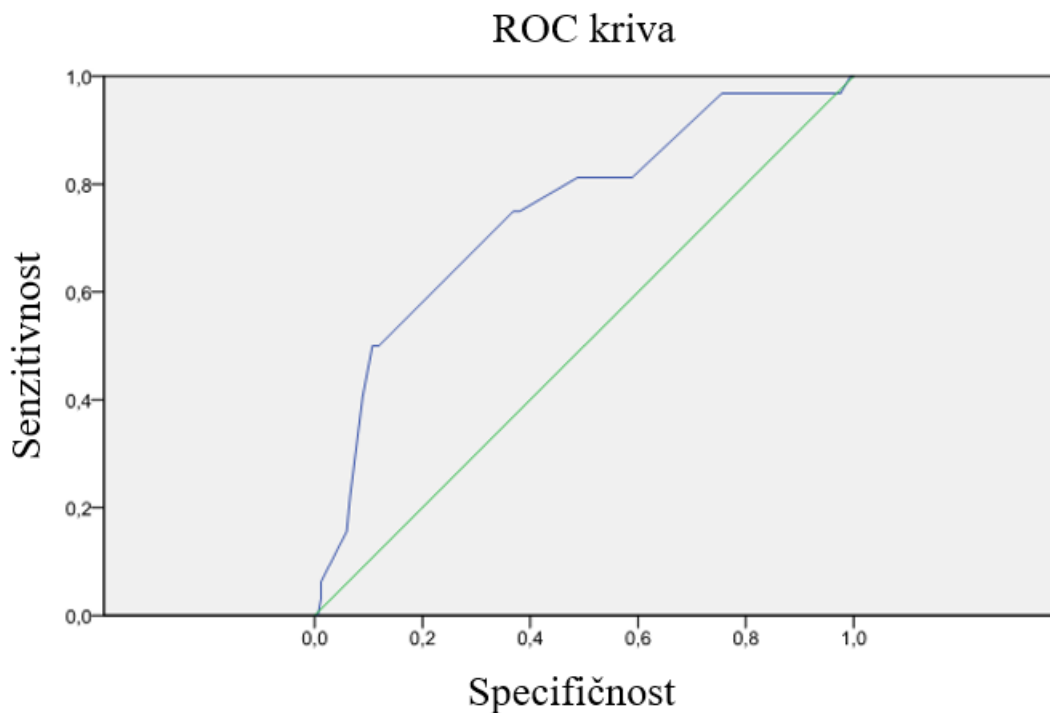
Povećanje istisne frakcije leve komore za jedan na intrahospitalnom ehokardiografskom pregledu, smanjuje rizik od pojave MACE za 15%.

Povećanje vrednosti TNI na prijemu za jedan, povećava rizik od pojave MACE za 13.5%.

Povećanje vrednosti TIMI protoka za jedan nakon pPKI, smanjuje rizik od pojave MACE-a za 41%, dok povećanje vrednosti TIMI<sub>MPG</sub> za jedan smanjuje rizik od pojave MACE-a za skoro 30%.

Pacijenti koji sat vremena nakon pPKI imaju QRS kompleks širi od 99 msec, imaju pet puta veći rizik od pojave MACE.

ROC analiza pokazala je da širina QRS kompleksa nakon 60 minuta može biti dobar prediktor za pojavu MACE ( $p < 0.0005$ ; Area=0.744, cut-off=99). Senzitivnost je 75% a specifičnost 63.1% (grafikon 16).



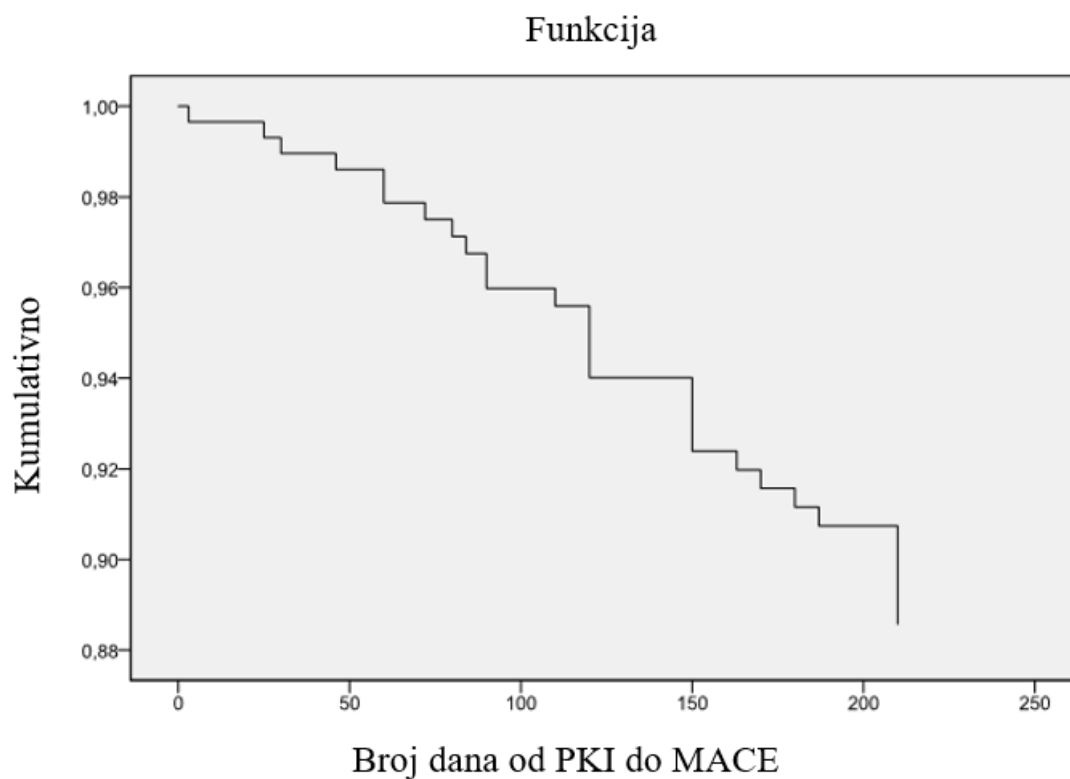
Grafikon 16. ROC kriva analize QRS kompleksa nakon 60 minuta od PKI.

Cox-ova regresiona analiza pokazala je da na pojavu MACE istovremeno utiču TMPG ( $p=0.026$ ) i QRS nakon 1 mesec ( $p < 0.0005$ ). Povećanje TMPG smanjuje rizik od pojave neželjenog događaja za 22%, dok povećanje širine QRS nakon 1 mesec povećava rizik od neželjenog događaja za 6.5% (tabela 29, grafikon 17).

	Posmatrane varijable	HR	95% CI	p - vrednost
Korak <sub>1</sub>	TIMI protok nakon PKI	0.839	0.419-1.679	0.619
	TIMI MPG	0.804	0.488-1.325	0.392
	CKMB <sub>0h</sub>	1.004	0.996-1.012	0.295
	CKMB <sub>6h</sub>	0.997	0.992-1.002	0.177
	CKMB <sub>24h</sub>	0.998	0.993-1.003	0.501

	CKMB <sub>72h</sub>	1.003	0.99-1.016	0.619
	TNI <sub>0h</sub>	0.971	0.817-1.152	0.733
	TNI <sub>6h</sub>	1.032	0.962-1.106	0.384
	TNI <sub>24h</sub>	0.988	0.972-1.006	0.186
	TNI <sub>72h</sub>	1.065	0.969-1.170	0.191
	QRS <sub>prePKI</sub>	1.012	0.962-1.064	0.648
	QRS <sub>nakonPKI</sub>	1.013	0.974-1.055	0.513
	QRS <sub>60min posle PKI</sub>	1.006	0.952-1.063	0.828
	QRS <sub>72h posle PKI</sub>	0.968	0.905-1.035	0.338
	QRS <sub>nakon 1 mesec</sub>	1.105	1.041-1.174	0.001
Korak <sub>14</sub>	TMPG	0.787	0.637-0.972	0.026
	QRS <sub>nakon 1 mesec</sub>	1.065	1.039-1.092	<0.0005

Tabela 29. Cox-ova regresiona analiza faktora koji istovremeno utiču na MACE



Grafikon 17. Cox-ova regresiona analiza faktora koji istovremeno utiču na MACE

### 5.9 Multivarijantna binarna logistička regresija i matematički modeli za predikciju snižene istisne frakcije leve komore (EF<50%) i neželjenih kardioloških događaja (MACE)

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na istisnu frakciju leve komore utiču TNI<sub>72h</sub> i QRS kompleks nakon mesec dana. Povećanje TNI<sub>72h</sub> za jedan povećava rizik od snižene istisne frakcije (EF<50%) za 20%. Pacijenti kod kojih je QRS kompleks nakon jednog meseca širi od granične vrednosti od 89 msec, imaju 6.5 puta veći rizik da EF<50% (tabela 30).

	Posmatrane varijable	OR	95% CI	p - vrednost
Korak <sub>1</sub>	TIMI protok nakon PKI	0.951	0.674-1.343	0.776
	CKMB <sub>72h</sub>	0.995	0.983-1.008	0.461
	TNI <sub>72h</sub>	1.126	0.948-1.338	0.177
	QRS <sub>nakonPKI</sub>	1.021	0.990-1.052	0.185
	QRS <sub>72h</sub> posle PKI	5.076	1.760-14.643	0.338
	QRS <sub>nakon 1 mesec</sub>	1.105	1.041-1.174	0.003
	Konstanta	0.014		0.063
Korak <sub>6</sub>	TNI <sub>72h</sub>	1.20	1.068-1.348	0.002
	QRS <sub>nakon 1 mesec</sub>	6.157	2.798-13.547	<0.0005
	Konstanta	0.065		<0.0005

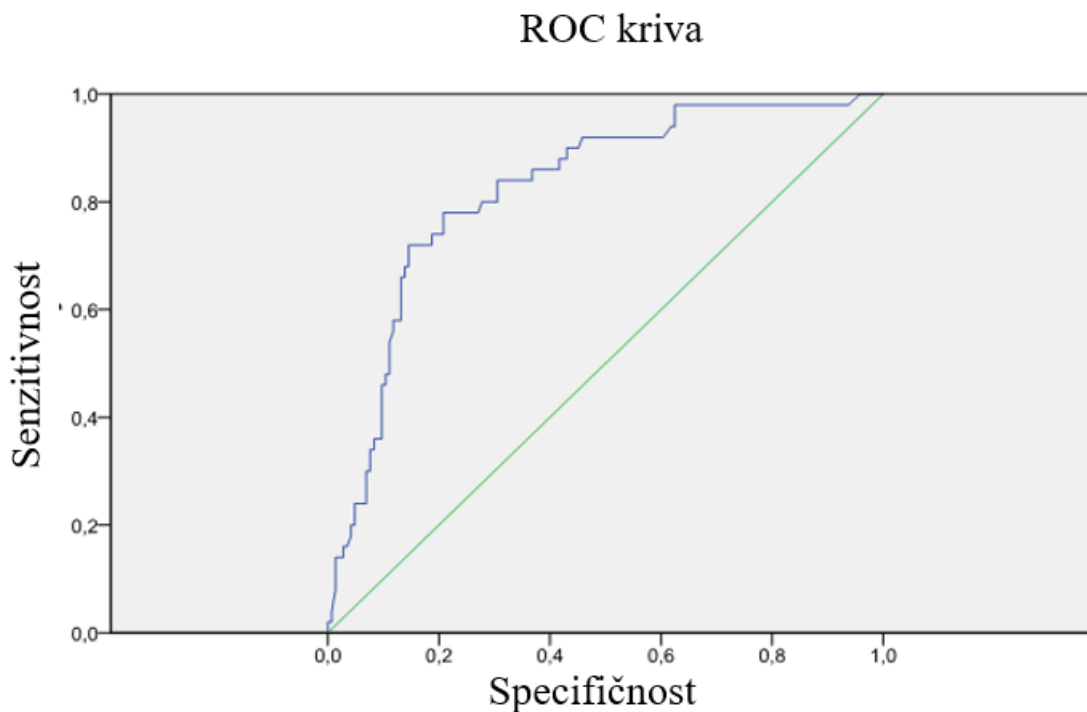
Tabela 30. Multivarijantna binarna logistička regresija faktora koji utiču na EF

Na osnovu dobijenih vrednosti, izveden je matematički model za predikciju istisne frakcije leve komore nakon šest meseci:

$$\text{Suma\_EF} = -2.729 + 0.182 * \text{TNI}_{72h} + 1.818 * \text{QRS}_{1m}$$

$$\text{Model\_EF} = \exp(\text{Suma\_EF}) / (1 + \exp(\text{Suma\_EF})) * 100$$

ROC kriva pokazala je da ovakav model može biti dobar marker za predikciju EF na šestomesečnoj kontroli (p<0.0005; AUC=0.824; cut-off=33.245). Senzitivnost je 78%, dok je specifičnost 79.2% (grafikon 18).



Grafikon 18. ROC kriva analize modela za predikciju snižene EF na kontroli

Pozitivan ako je veći ili jednak	Senzitivnost	Specifičnost
5.143	1	1
6.2183	1	0.993
33.0429	0.78	0.215
<b>33.2445</b>	<b>0.78</b>	<b>0.208</b>
33.7115	0.76	0.208
96.2083	0.02	0.000
99.7470	0.00	0.00

Tabela 31. Rezultati testiranja senzitivnosti i specifičnosti modela

Pacijenti koji imaju vrednost modela preko 33.2445, imaju skoro 13.5 puta veći rizik od pojave snižene istisne frakcije ( $EF < 50\%$ ) na šestomesečnoj kontroli (OR 13.437, CI 95% 6.172-29.411,  $p < 0.0005$ ).

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na pojavu MACE istovremeno utiču  $EF_{\text{hos}}$  i QRS kompleks nakon sat vremena. Povećanje vrednosti  $EF_{\text{hos}}$  za jedan, smanjuje rizik od pojave MACE za 12.3%. Pacijenti kod kojih je QRS kompleks nakon 60 minuta širi od 99 msec, imaju 2.6 puta veći rizik od pojave MACE (tabela 32).

	Posmatrane varijable	OR	95% CI	p - vrednost
Korak <sub>1</sub>	Status	1.616	0.566-4.613	0.369
	$EF_{\text{hos}}$	0.880	0.814-0.952	0.001
	$TNI_0$	1.045	0.889-1.229	0.594
	$QRS_{60\text{min}}$	2.410	0.91-6.380	0.077
	$CKMB_{24\text{h}}$	0.998	0.994-1.003	0.436
	IRA	0.904	0.506-1.615	0.733
	DTB	1.015	0.995-1.035	0.146
	Konstatna	23.187		0.104
Korak <sub>6</sub>	$EF_{\text{hos}}$	0.877	0.822-0.822	<0.0005
	$QRS_{60\text{min}}$	2.642	1.029-6.786	0.043

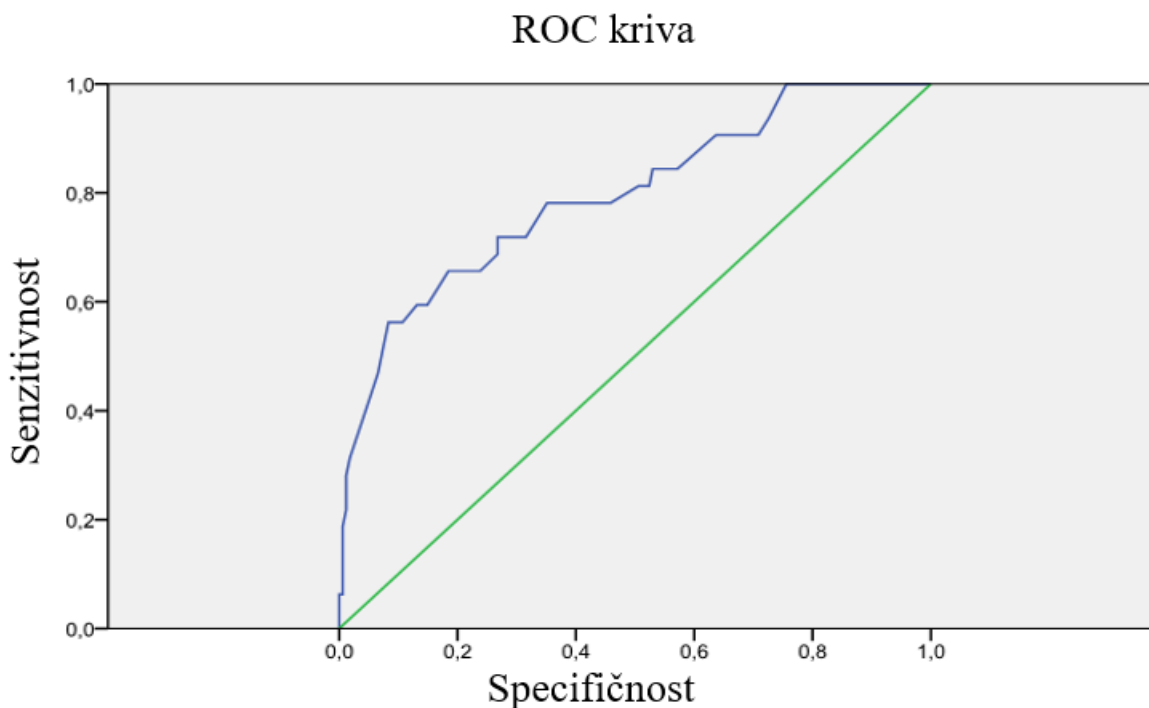
Tabela 32. Multivarijantna binarna logistička regresija faktora koji utiču na MACE

Na osnovu dobijenih vrednosti, izveden je matematički model za predikciju pojave MACE tokom perioda praćenja:

$$\text{Suma\_P} = 3.900 - 0.131 * EF_{\text{hos}} + 0.972 * QRS_{60\text{m}}$$

$$\text{Model\_P} = \exp(\text{Suma\_P}) / (1 + \exp(\text{Suma\_P})) * 100$$

ROC analiza pokazala je da ovakav model može biti dobar marker za predikciju MACE tokom perioda praćenja ( $p < 0.0005$ ; Area = 0.795; Cut-off = 14.22). Senzitivnost je 72%, a specifičnost 73% (grafikon 19).



Grafikon 19. ROC kriva analize modela za predikciju MACE.

Pozitivan ako je veći ili jednak	Senzitivnost	Specifičnost
0.4557	1.0	1.0
1.658	1.0	0.988
12.994	0.719	0.298
<b>14.222</b>	<b>0.719</b>	<b>0.268</b>
15.378	0.688	0.268
88.500	0.031	0.000
91.482	0.000	0.000

Tabela 33. Rezultati testiranja senzitivnosti i specifičnosti modela

Pacijenti koji u periodu praćenja imaju vrednost modela za predikciju MACE preko 14.222, imaju skoro 7 puta veći rizik od pojave neželjenog kardiološkog događaja u odnosu na pacijente kod kojih je vrednost modela ispod 14.222 (OR 6.985, CI 95% 3.007-16.227).



## VI Diskusija

Elektrokardiogram ne samo da ima značajnu ulogu u dijagnostikovanju infarkta miokarda, već ima veliki značaj i u praćenju efekta njegovog lečenja. U momentu nastanka narušene perfuzije kroz koronarni krvni sud i nastanka posledične ishemije u određenom području miokarda, u elektrokardiogramu registruju se promene ST spojnice u odgovarajućim odvodima. Nakon uspostavljanja uspešne i zadovoljavajuće reperfuzije infarktne arterije u elektrokardiogramu snimljenom u toku prvog sata nakon interventne procedure, očekuje se rezolucija ST segmenta za više od 50%. Smatra se da reperfuzija nije zadovoljavajuća ukoliko je rezolucija ST segmenta manja od 50% [171,172].

U poslednje vreme sve više se pored promena ST spojnice u vidu njene elevacije, koristi i praćenje dinamike promena širine QRS kompleksa kao markera uspostavljanja adekvatne reperfuzije u infarktnom području.

Eksperimentalna istraživanja pokazala su da je elektrokardiografski registrovano proširenje QRS kompleksa u akutnom infarktu miokarda zapravo posledica ishemije purkinjeovih ćelija [173,174]. Ispitivanje na životinjskom modelu pokazalo je da je koronarna okluzija praćena proširenjem QRS kompleksa, kao i da što je veća širina QRS kompleksa, to je mogućnost spasavanja miokarda manja kada se uspostavi reperfuzija. Shodno tome proširenje QRS kompleksa u akutnom infarktu miokarda predstavlja dinamički fenomen koji je sklon promenama u skladu sa uspostavljanjem adekvatne reperfuzije kroz infarktenu arteriju. Proširenje QRS kompleksa tokom akutnog infarkta miokarda zapravo je posledica ekstenzivne ishemije i lošeg metaboličkog statusa i sklona je promenama u zavisnosti od uspostavljanja protoka kroz infarktenu arteriju, za razliku od miokardne fibroze koja je odgovorna za perzistentno proširenje QRS kompleksa [175-177].

Iako su promene QRS kompleksa u akutnom ST eleviranom infarktu miokarda bila predmet brojnih istraživanja u proteklih 50 godina, prema našim saznanjima do sada nijedno istraživanje nije pratilo promene QRS kompleksa tokom hospitalizacije i tokom perioda remodelinga leve komore kod pacijenata tretiranih sa pPKI. U ovom istraživanju su na osnovu podataka iz dosadašnjih istraživanja postavljenije hipoteze da bi QRS kompleks mogao biti ne samo prediktor reperfuzije, već i veličine akutnog infarkta miokarda.

Pokazano je da vreme od nastanka tegoba do uspostavljanja reperfuzije kroz infarktnu arteriju utiče na veličinu infarktne zone, odnosno da postoji nezavisna linearna veza, jer što više vremena protekne, to će veličina infarktne zone biti veća [178,179].

Vreme od pojave tegoba do prvog medicinskog kontakta, a kasnije dolaska u bolnicu i prve insuflacije balona u toku pPKI, zavisi od brojnih faktora. U literaturi se mogu naći različita prosečna vremena koja se obično kreću u rasponu od dva do pet časova [180-182].

Greulich i saradnici su u svom istraživanju pokazali da pacijenti kod kojih se reperfuzija načini unutar 121 minut od nastanka tegoba, imaju značajno manju infarktnu zonu u odnosu na pacijente kod kojih je reperfuzija načinjena nakon tog vremena. Potrebno je istaći da je u ovom istraživanju za ocenu veličine infarkta korišćena magnetna rezonanca i da je prosečno vreme od nastanka tegoba do insuflacije balona 131 minut, što je znatno kraće nego u drugim STEMI studijama [183].

Formirane su dve grupe pacijenata u ovom istraživanju upravo na osnovu podataka da vreme nastanka tegoba ima značajan uticaj na veličinu infarktne zone. Interventna procedura je u jednoj grupi započeta unutar 6h od početka tegoba, a u drugoj grupi između 6 i 12h. Pacijenti koji su se javili nakon 12h od početka tegoba nisu uključeni u istraživanje. Važećim ESC smernicama indikovana je urgentna koronarografija kod pacijenata sa STEMI i tegobama unutar 12h, dok je kod pacijenata kod kojih su se tegobe javile ili traju više od 12h potrebno načiniti adekvatnu procenu. Prosečna vremena dužine trajanja tegoba između grupa u našem uzorku značajno su se razlikovala. U prvoj grupi iznosilo je 120 minuta (90-180), a u drugoj 420 minuta (360-600). Veličina infarktne zone određivana je ehokardiografskim pregledom kroz vrednost istisne frakcije i indeks kinetike leve komore. Uočeno je da je infarktne zone manja kod pacijenata koji su se javili unutar 6h od početka tegoba ( $EF_{\text{hos}<6h} 50.05 \pm 6.33$  i  $EF_{\text{hos}6h-12h} 47.68 \pm 8.22$   $p=0.024$ ,  $WSMI_{\text{hos}<6h} 1.47 \pm 0.3$  i  $WSMI_{\text{hos}6h-12h} 1.59 \pm 0.4$ ,  $p=0.024$ ). Praćenjem dinamike kardiospecifičnih enzima potvrđeno je postojanje većeg infarktne zone u grupi pacijenata koji su se javili u periodu od 6 do 12h od početka tegoba. To je registrovano praćenjem vrednosti CK-MB interpolacijom površina, kao i dinamikom vrednosti troponina. Vreme od ulaska u bolnicu pa do balona (eng. door to balloon, skr. DTB) nije se statistički značajno razlikovalo između grupa (42 minuta prema 40.5 minuta) i nije imalo uticaj na veličinu infarktne zone. Ovaj podatak je u skladu i sa istraživanjem koje su sproveili Solhpur i saradnici pokazavši da vreme od nastanka tegoba značajnije utiče na veličinu infarkta i na jednogodišnji mortalitet, u odnosu na vreme od

ulaska u bolnicu do balona [184]. Park i saradnici su u novijem istraživanju pokazali da skraćenje DTB utiče na smanjenje jednogodišnjeg mortaliteta, posebno kod grupe pacijenata kod kojih je to vreme bilo kraće od 45 minuta. U ovoj studiji nije procenjivana veličina infarktne zone [182]. Nallamothu i saradnici su u svom istraživanju analizirali preko 150.000 urgentnih koronarografija kod pacijenata sa STEMI u 423 bolnice tokom perioda od 2005. do 2011. godine. Uočili su da je skraćenje DTB vremena sa 86 na 63 minuta rezultiralo u redukciji intrahospitalnog i šestomesečnog mortaliteta. Ishemijsko vreme do 6h imalo je 82.1% pacijenata, a vreme od 6 do 12h svega 6.4%. Praćenjem pacijenata na IKVB Vojvodine tokom 2017. godine sa prvom manifestacijom STEMI, uočeno je da se skoro 86.5% bolesnika javlja unutar 6h od nastanka tegoba, 7.91% između 6 i 12h, a 5.59% nakon 12h.

U našem istraživanju dužina trajanja tegoba nije značajno uticala na hemodinamski status pacijenata na prijemu. Pacijenti koju su na prijemu bili hemodinamski i ritmički nestabilni, kao i oni sa znacima teške srčane dekompenzacije (Killip II/III, III i IV), nisu uključeni u istraživanje. Ovi kriterijumi uključivanja najverovatnije su uticali na ređe uključivanje pacijenata sa STEMI prednjeg zida, u odnosu na podatke iz registara [184,185]. Dužina trajanja tegoba uticala je na razvoj težih oblika kardijalne dekompenzacije nakon prijema u bolnicu, a pre ili nakon interventne procedure u grupi pacijenata koja se javila nakon 6h.

Distribucija faktora rizika između dve grupe pacijenata nije se statistički značajno razlikovala. Češće su oboljevali muškarci i ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature i registara. [180, 182, 184, 185].

Angiografski markeri efikasnosti koronarne reperfuzije nakon mehaničke rekanalizacije infarktne arterije su TIMI protok i stepen miokardnog prebojavanja (TMPG). Pokazano je da predstavljaju markere za pojavu neželjenih događaja uključujući kratkoročni i dugoročni mortalitet [186-188]. Nekoliko studija pokazalo je da inicijalno prisutan TIMI 3 protok u infarktnoj arteriji pre implantacije stenta, a najverovatnije kao rezultat spontane fibrinolize, predstavlja dobar prognostički znak. U više od 90% slučajeva kod tih pacijenata TIMI 3 protok održaće se i nakon implantacije stenta. Interesantno je da se inicijalni TIMI 3 protok javljao češće kod pušača, dijabetičara i žena [189-191]. Schaaf i saradnici su magnetnom rezonancom procenjivali veličinu infarktne zone i stepena mikrovaskularne opstrukcije kod pacijenata sa STEMI i utvrdili su da je kod pacijenata koji su imali inicijalni TIMI protok  $\geq 2$  manja infarktina zona, kao i manji stepen

mikrovaskularne opstrukcije. Samim tim, kod ovih pacijenata bila je veća istisna frakcija leve komore, kao i manji rizik od razvoja negativnog remodelinga [192].

Prema podacima dve najveće studije koje su se bavile ovom problematikom CADILLAC i HORIZONS-AMI, u koje je zajedno uključeno 5332 pacijenta, uočeno je da bi svaki šesti pacijent sa STEMI mogao imati TIMI 3 protok [190,191].

U našem istraživanju svega 5.5% pacijenata inicijalno je imalo TIMI 3 protok što je skoro svaki dvadeseti pacijent. Dužina trajanja tegoba nije imala uticaj na inicijalni TIMI protok.

Značaj uspostavljanja TIMI 3 protoka kroz okludiranu infarktenu arteriju prvi put je prikazan u GUSTO I angiografskoj podstudiji. Pacijenti kod kojih se uspostavio TIMI 3 protok su nakon fibrinolize imali manji mortalitet i bolju funkciju leve komore u odnosu na pacijente kod kojih nije uspostavljena optimalna reperfuzija [193].

Jedna od ozbiljnih komplikacija koja može nastati nakon implantacije stenta tokom pPKI je “no-reflow” fenomen koji predstavlja značajno narušen protok kroz krvni sud uprkos uspostavljanju rekanalizacije. Izostanak TIMI 3 protoka nakon implantacije stenta povezan je sa češćim neželjenim događajima uprkos tretiranju koronarne opstrukcije [194,195]. “No-reflow” najčešće nastaje tokom urgentne PKI kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda ali se može javiti i tokom elektivnih procedura, obično nakon implantacije stenta u venski graft [196].

Učestalost “no-reflow” fenomena se prema podacima manjih studija i registara kreće između 11 i 40%. Harison i saradnici analizirali su učestalost “no-reflow” fenomena na podacima iz registra The National Cardiovascular Data Registry u kom je analizirano preko 160.000 pacijanata sa STEMI i uočena je učestalost od 2.5%. Nešto niža učestalost u odnosu na ostale manje studije i pomenuti registar objašnjava se agresivnijom primenom GP IIb/IIIa inhibitora, tromboaspiracije i drugih medikamenata koji se mogu koristiti tokom procedure za tretman “no reflow” fenomena. Prema njihovom istraživanju se “no reflow” češće javlja kod pacijenata u kardiogenom šoku, sa kompleksnijom koronarnom anatomijom i kod ishemijskog vremena >12h, najverovatnije zbog nastanka većih trombotskih masa [197].

U našoj kohorti TIMI 2/3 i 3 protoci ostvareni su kod 74.5%, TIMI 2 kod 23%, dok je TIMI <2 kod svega 2.5% pacijenata. Potrebno je istaći da se u našem centru lošiji TIMI protok agresivnije tretira intrakoronarnom aplikacijom GP IIb/IIIa inhibitora, nitroglicerina, adenzina, verapamila i/ili adrenalina. Kod jednog pacijenta iz uzorka je zbog TIMI 0 protoka ordinirana intrakoronarna

fibrinolitička terapija (alteplaza), da bi se nakon toga posle 24h na kontrolnoj koronarografiji registrovao TIMI 3 protok.

Tsukahara i saradnici su među prvima ispitivali značaj umerenog produženja QRS kompleksa kod pacijenata u akutnoj fazi STEMI tretiranih sa pPKI i/ili fibrinolitičkom terapijom. Pokazali su da pacijenti sa umereno produženim QRS kompleksom >100 msec kod kojih ne dolazi do suženja QRS kompleksa unutar 24h od reperfuzije, imaju nešto veću učestalost neželjenih događaja u toku šestomesečnog praćenja. Jedan od nedostataka ovog retrospektivnog istraživanja bio je izostanak koreliranja širine QRS kompleksa i ostvarenog TIMI protoka, kao i veličine infarktne zone. Do tada je u nekoliko studija pokazano da je produženje QRS kompleksa kod pacijenata sa STEMI u subakutnoj ili hroničnoj fazi povezano sa većim mortalitetom. Bitno je istaći da u ranijim istraživanjima nije bio zastupljen uniformni vid reperfuzione terapije, niti je rutinski primenjivana kod svih pacijenata [198-200].

Kacmaz i saradnici prvi su ispitali uticaj fibrinolitičke terapije na dinamičke promene QRS kompleksa u akutnoj fazi STEMI. Nakon inicijalno ordinirane fibrinolitičke terapije u akutnoj fazi unutar tri dana načinjena je koronarografija na kojoj je procenom miokardnog prebojavanja (TMPG) određivan efekat reperfuzije. QRS kompleks je na inicijalnom EKG-u, kao i 60 i 90 minuta nakon fibrinolitičke terapije, koreliran sa nalazima angiografije. Zaključili su da QRS kompleks zavisi od dužine ishemije i da dolazi do njegovog sužavanja ukoliko je uspešna reperfuzija. Utvrđeno je da pacijenti koji imaju QRS kompleks širi od 83 msec pre davanja fibrinolitičke terapije, imaju veći rizik da se ne ostvari dobra reperfuzija, te da ovu grupu pacijenata treba razmotriti za pPKI [201].

Wong i saradnici takođe su pratili uticaj fibrinolitičke terapije na širinu QRS kompleksa. Sproveli su post hoc analizu HERO-2 studije prativši širinu QRS kompleksa na inicijalnom EKG-u i nakon 60 minuta od fibrinolize na preko 12000 pacijenata. Uočili su da svako produženje QRS kompleksa utiče na 30-dnevni mortalitet kod pacijenata sa STEMI prednjeg zida. Proširenje QRS kompleksa za 20 msec nosilo je 30-40% veći rizik od 30-dnevnog mortaliteta kod pacijenta sa STEMI prednjeg zida [202].

Das i saradnici su definisali kriterijume fragmentisanog QRS kompleksa (fQRS) na 12-okanalnom EKG-u koji ukazuje na postojanje ožiljka od ranijeg infarkta miokarda. Fragmentisani QRS kompleks najverovatnije je posledica sprovodnih smetnji ili peri infarktne bloka sprovođenja impulsa zbog miokardne nekroze i ožiljka [203]. Ispitujući pacijente sa akutnim koronarnim

sindromom, pokazali su da se kod skoro polovine pacijenata sa STEMI ili NSTEMI unutar 48h formira fragmentisan QRS kompleks. Interesantno je da u tom istraživanju nije postojala statistički značajna razlika u širini QRS kompleksa kod pacijenata sa STEMI/NSTEMI, koji su bili podvrgnuti urgentnoj koronarografiji i kontrolne grupe pacijenata, koji nisu imali AKS i rađena je elektivna koronarografija [204].

Kocaman i saradnici su kod pacijenata sa STEMI pratili fQRS kompleks u predikciji reperfuzije. Pokazali su da pacijenti sa STEMI koji inicijalno imaju fQRS, imaju proširen QRS kompleks, više markere inflamacije i veću infarktenu zonu. Veličina infarktne zone u ovom istraživanju određivana je samo vrednostima CK-MB i nisu korišćene imidžing metode. Takođe, fQRS nije bio direktno povezan sa reperfuzijom nakon pPKI. Nejasno je da li je fQRS uzrokovan proširenjem QRS kompleksa ili dovodi do proširenja istog. Odgovor na ovu dilemu mogla bi dati elektrofiziološka ispitivanja [205].

Ari i saradnici pokazali su da prisustvo fQRS na 48h EKG-u može biti nezavisni prediktor neželjenih događaja kod pacijenata sa STEMI tretiranih sa pPKI sa solidnom preciznošću (senzitivnost 77%, specifičnost 67%, AUC 0.71). Registrovano je i da su pacijenti sa fQRS imali značajno nižu istisnu frakciju na intrahospitalnom ehokardiografskom pregledu u odnosu na pacijente bez fQRS. Nije pokazana veza između fQRS i širine QRS kompleksa, kao i u istraživanju koje su sprovedeli Das i saradnici [204, 206].

Istraživanje sprovedeno od strane Karahana i saradnika pokazalo je da širina QRS kompleksa zavisi od stepena ishemije i postojanja kolateralne cirkulacije. Kod pacijenata sa STEMI prednjeg zida kod kojih nije postojala razvijena kolateralna cirkulacija, širina QRS kompleksa bila je značajno šira nego kod pacijenata sa razvijenom kolateralnom cirkulacijom [207].

Maden i saradnici su među prvima utvrdili vezu između širine QRS kompleksa i “no-reflow” fenomena nakon pPKI kod pacijenata sa STEMI. Registrovali su i da na pojavu “no reflow”-a utiče dužina trajanja tegoba i starija životna dob. Pokazali su i da je QRS kompleks na EKG-u snimljenom pre pPKI značajno širi kod pacijenata kod kojih se razvio “no-reflow”. Uspeli su da odrede graničnu vrednost koja je iznosila 78 msec. Ipak, ovu vrednost treba uzeti sa rezervom zbog niske specifičnosti od svega 51%. Takođe su registrovali da QRS ostaje značajno širi 60 minuta nakon procedure kod pacijenata sa “no-reflow”.

Slično otkriće imali su i Suzuki i saradnici utvrdivši da širina QRS kompleksa na prijemnom EKG-u predstavlja marker za “no-reflow” kod pacijenata sa akutnom lezijom glavnog stabla leve

koronarne arterije. U multivarijantnoj analizi jedini elektrokardiografski parametar koji je korelirao sa TIMI protokom na kraju procedure bila je širina QRS kompleksa. Nedostatak ovog istraživanja je mali uzorak od 16 pacijenata i nije praćena dinamika promena QRS kompleksa nakon procedure [208,209].

Ilkay i saradnici procenjivali su vezu između širine QRS kompleksa i TIMI protoka nakon implantacije stenta u IRA kod pacijenata sa STEMI. Uočeno je da se kod pacijenata na inicijalnom EKG-u pre interventne procedure, širina QRS kompleksa značajno ne razlikuje. Kod pacijenata sa lošijom reperfuzijom (TIMI protok nakon implantacije stenta  $<2$ ) na EKG-u 60 minuta od procedure, QRS kompleks ostaje širi u odnosu na grupu pacijenata sa uspostavljenom reperfuzijom (TIMI protok nakon implantacije stenta  $\geq 2$ ). Izračunali su da je suženje QRS kompleksa od 11 msec na EKG-u 60 minuta nakon pPKI diskriminišući faktor za procenu reperfuzije. Ova vrednost imala je visoku senzitivnost od 92% i specifičnost 89%. U subanalizi ovog istraživanja uočeno je da postoji razlika širine QRS kompleksa u odnosu na infarktenu arteriju. QRS kompleks značajno je širi pre i 60 minuta nakon reperfuzije ukoliko je infarktenu arterija LAD u odnosu na Cx i RCA. QRS kompleks podjednako se sužavao ukoliko je ostvarena adekvatna reperfuzija. U skladu sa podacima iz ostalih istraživanja, veličina ishemijom zahvaćenog područja rezultira izraženijim proširenjem QRS kompleksa [177].

Poređenjem širine QRS kompleksa i stepena miokardnog prebojavanja (TMPG), Karahan i saradnici pokazali su da je QRS kompleks znatno širi u pacijenata kod kojih se nakon implantacije stenta u infarktenu arteriju ne ostvari TMPG  $\geq 2$ . Ni u ovom istraživanju nije postojala značajna razlika u širini QRS kompleksa na inicijalnom EKG-u pre interventne procedure [210].

Kao i u ranije pomenutim istraživanjima, ni u našem istraživanju se širina QRS kompleksa na inicijalnim EKG-ima nije značajno razlikovala između grupa. Na svim ostalim EKG-ima načinjenim intrahospitalno nakon pPKI i tokom perioda praćenja na jednomesečnoj i šestomesečnoj kontroli, postojala je statistički značajna razlika između širine QRS kompleksa među grupama. QRS kompleks bio je značajno uži u grupi A, tj. kod pacijenata koji su se javili unutar 6h od nastanka tegoba. Dužina trajanja tegoba nije uticala na inicijalni TIMI protok pre implantacije stenta, ali ni na kraju pPKI. Iako je TIMI  $\leq 2$  češći u grupi B, nije postojala statistički značajna razlika. Takođe, nije postojala razlika ni u stepenu miokardnog prebojavanja na kraju procedure između ispitivanih grupa.

TIMI protok kroz infarktenu arteriju pre rekanalizacije, ali i nakon implantacije stenta, uticao je na širinu QRS kompleksa celog uzorka. Ovaj podatak je u skladu sa prethodno pomenutim istraživanjima. Pacijenti iz grupe A kod kojih je infarktenu arterija bila prohodna sa TIMI 3 protokom pre implantacije stenta, imali su značajno užu QRS kompleks na inicijalnom EKG-u u odnosu na pacijente kod kojih je infarktenu arterija bila sub/okludirana (TIMI protok  $\leq 2$ ).

Iako je širina QRS kompleksa bila uža ukoliko je postojao TIMI 3 protok u grupi B, nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na širinu QRS kompleksa ukoliko je TIMI protok  $\leq 2$ .

Isto se može zaključiti posmatranjem finalnog TIMI protoka na kraju procedure.

Na EKG-ima nakon procedure QRS kompleks bio je značajno širi kod pacijenata kod kojih je TIMI protok  $\leq 2$ , ali samo za grupu pacijenata koja se javila unutar 6h od početka tegoba. Kod pacijenata koji su se javili nakon 6h od početka tegoba, QRS kompleks jeste bio užu, ali bez statistički značajne razlike.

Izostanak značajnijeg suženja širine QRS kompleksa kod pacijenata iz grupe B navjerovatnije je posledica oštećenja miokarda koja ukazuje da se posle 6h sprovodni sistem teže oporavlja bez obzira na postojanje protoka kroz IRA pre i nakon procedure. Ovo implicira da širina QRS kompleksa ukazuje ne samo na reperfuziju, već i na ekstenzivnost infarkta miokarda.

Interesantan je podatak da je primena GP IIb/IIIa inhibitora u našem istraživanju značajno češća kod pacijenata sa TIMI  $\leq 2$ , dok je u ostalim istraživanjima distribucija istog takođe bila u korist grupe pacijenata sa narušenim protokom na kraju procedure, ali bez statističke značajnosti.

Za razliku od podatka koje su izneli Ilkey i saradnici<sup>177</sup> da je širina QRS kompleksa šira kod okluzije LAD na inicijalnom EKG-u, u našem uzorku nije postojala razlika u širini QRS kompleksa u odnosu na infarktenu arteriju. Tek nakon otvaranja infarktne arterije registrovano je da postoji statistički značajna razlika u širini QRS kompleksa koji je širi kod pacijenata sa okluzijom LAD. Ovo se može objasniti većom infarktnom zonom i većim oštećenjem sprovodnog sistema. Za razliku od dosadašnjih istraživanja, pratili smo i uticaj dužine trajanja tegoba na dinamiku promena širine QRS kompleksa u zavisnosti od infarktne arterije. Širina QRS kompleksa intrahospitalno je bez razlika kod pacijenata sa STEMI prednjeg zida i okluzijom LAD. Na kontrolnim pregledima posle mesec dana i šest meseci QRS kompleks značajno je užu kod pacijenata koji su se javili unutar 6h od nastanka tegoba. Kod pacijenata sa okluzijom RCA razlika u širini QRS kompleksa može se uočiti već nakon 60 minuta od procedure i značajno je uža kod pacijenata iz grupe A. Interesantno je da pacijenti sa okluzijom CX nisu imali značajnu razliku u



širini QRS kompleksa, iako je nešto uža u grupi pacijenata koja se javila unutar 6h od nastanka tegoba.

Pearson-ovim testom pokazano je postojanje negativne korelacije između širine QRS kompleksa, TIMI protoka i TMPG za obe grupe pacijenata. Uočene su i neke razlike između grupa. Najveći stepen negativne korelacije sa TIMI protokom i TMPG za grupu A registrovan je posle 72h, dok je za grupu B sa TIMI protokom nakon 6 meseci, a sa TMPG odmah nakon procedure. Ove razlike između grupa verovatno su posledica veličine infarktne zone i promena koje nastaju u sprovodnom sistemu tokom remodelinga komore.

Skorašnje ispitivanje sprovedeno na animalnom modelu od strane Demidova i saradnika, potvrdila su postojanje dinamičkih promena širine QRS kompleksa tokom akutnog infarkta miokarda. Ovaj podatak poznat je i registrovan na ranijim ispitivanjima. Novina je da postoje dva odvojena pika proširenja QRS kompleksa. Rani pik nastaje odmah pri okluziji krvnog suda, a kasni pik nastaje 20 minuta nakon okluzije. Smatra se da je kasni povezan sa veličinom miokardnog oštećenja i ugroženog dela miokarda. Pretpostavlja se da su mogući različiti mehanizimi proširenja QRS kompleksa na različitim stepenima ishemije. Obzirom da se radilo o ispitivanju na animalnom modelu, autori su hipotetski pretpostavili da bi u kliničkim uslovima rani pik proširenja QRS kompleksa odgovarao proširenju QRS kompleksa koje se registruje kod pacijenata u akutnoj fazi IM nakon nastanka okluzije, dok bi kasni nastao nekoliko sati od okluzije i bio rezultat evolucije IM-a [211].

Jimenez i saradnici su procenjivali vezu između širine QRS kompleksa kao prediktora snižene LVEF kod pacijenata sa STEMI tretiranih fibrinolitičkom terapijom. Registrovali su da pacijenti sa širinom QRS kompleksa  $>90$  msec nakon fibrinolize imaju veći rizik za LVEF $<35\%$ . Iako je relativno skoro publikovano, u ovom istraživanju nije rađena pPKI. Nezavisni prediktivni model vrednosti QRS kompleksa imao je nisku senzitivnost od 49% i specifičnost 55% [212].

U većini studija koje su se bavile ispitivanjem veličine infarktne zone i QRS kompleksa kao prediktora, nije poređena širina QRS kompleksa, već stepen njegovog izobličenja u terminalnom delu. Ovaj termin vezan za QRS kompleks, predložili su pre više od 20 godina Birnbaum i saradnici i definisali su tri stepena elektrokardiografskih promena u ishemiji:

- Step 1 - visoki šiljati T talasi u zahvaćenim odvodima bez ST elevacije,
- Step 2 - ST elevacija bez izobličenja QRS kompleksa i

- Step 3 - ST elevacija sa izobličenjem terminalnog dela QRS kompleksa [213].

Weaver i saradnici prvi su ukazali na postojanje veze između stepena ishemijske i veličine infarkta procenjene CMR kod STEMI pacijenata tretiranih sa pPKI. Radilo se o maloj studiji sa 37 uključenih pacijenata koja je pokazala da pacijenti sa terminalnom distorzijom QRS kompleksa imaju najveću infarktenu zonu. Ova saznanja potom su potvrđena u nekolicini manjih studija koje su se bavile ovom problematikom [214-216].

Romel i saradnici sproveli su studiju sa najvećim brojem uključenih pacijenata koja se takođe bavila ovom problematikom. Kod 572 pacijenta sa STEMI od kojih je 186 imalo terminalnu distorziju QRS kompleksa, načinjena je CMR nakon 1-4 dana od pPKI. Potvrdili su da je postojanje terminalne distorzije QRS kompleksa povezano sa većom infarktenu zonom, mikrovaskularnom opstrukcijom, intramiokardnom hemoragijom, kao i većim rizikom za kasnije neželjene kardiovaskularne događaje [217].

Iako su se ova istraživanja bavila morfologijom QRS kompleksa kao prediktorom veće infarktne zone, ni u jednom istraživanju nije praćena njena širina.

Subanaliza METOCARD-CNIC studije prvo je istraživanje koje je pored morfoloških promena QRS kompleksa, pratilo i njegovu širinu. Pokazano je i da postojanje izobličenja terminalnog dela QRS kompleksa korelira sa veličinom infarktne zone na CMR načinjenoj 5-7 dana od pPKI. Poređenjem izobličenja QRS kompleksa sa širinom trajanja QRS-a može se zaključiti da ova grupa pacijenata ima značajno širi QRS kompleks u odnosu na pacijente sa prva dva stepena ishemijske. Upravo ta grupa imala je i najveću infarktenu zonu na CMR [218].

Jedna od limitacija ovih ispitivanja je što su korišćeni samo inicijalni EKG-i pre pPKI procedure za analizu QRS kompleksa, te nije ispraćena dinamika promena QRS kompleksa. Svakako je pokazano da izobličen i proširen QRS kompleks pre reperfuzije ukazuje na veću infarktenu zonu.

Nasuprot spomenutim studijama, Almer i saradnici skoro su publikovali studiju u kojoj nije potvrđena veza između proširenog QRS kompleksa i izobličenja QRS kompleksa kao trećeg stepena ishemijske prema Birnbaumovim kriterijumima. CMR analiza nije pokazala da proširen QRS kompleks utiče na veću infarktenu zonu. Interesantno je da nije postojala statistički značajna razlika u širini QRS kompleksa na prijemu i otpustu, što može ukazati na kraće totalno ishemijsko vreme. Ove podatke treba uzeti sa rezervom s obzirom da se radilo o malom uzorku od 77 pacijenata od kojih je 9 imalo izobličen terminalni deo QRS kompleksa [219].

U našem istraživanju koncept je bio nešto drugačiji od navedenih studija. QRS kompleks je praćen 72h od procedure i na kontrolnim pregledima posle jednog i šest meseci od koronarnog incidenta. Pomenuto je ranije da je veličina infarktne zone određivana intrahospitalnim ehokardiografskim pregledom, ali i dinamikom kardiospecifičnih enzima CK-MB i troponina. Patofiziološki procesi koji se odigravaju u akutnoj fazi infarkta miokarda utiču na širinu QRS kompleksa tokom hospitalizacije koja obično traje nekoliko dana. Promene širine QRS kompleksa viđaju se i nakon mesec dana, što je najverovatnije posledica remodelinga leve komore. QRS kompleks ostaje širi kod pacijenata koji su imali veću infarktenu zonu, a to je grupa pacijenata koja se javila 6h od početka tegoba. Promene QRS kompleksa nisu izražene između EKG-a nakon mesec dana i šest meseci, jer se remodeling leve komore dalje odvija sporijim intenzitetom. Pearsonovim testom pokazali smo postojanje negativne korelacije širine QRS kompleksa i istisne frakcije leve komore, ali i pozitivne korelacije sa WMSI i indeksiranim end sistolnim i end dijasolnim volumenom. Utvrđeno je da što je širi QRS kompleks, to je niža EF leve komore, lošija kinetika i veći indeksirani end sistolni i end dijasolni dijometri. Registrovano je i postojanje pozitivne korelacije sa kardiospecifičnim enzimima kao markerima veličine infarktne zone. Što je QRS kompleks širi, više su vrednosti kardiospecifičnih enzima i veća je infarktne zona.

Univarijatom binarnom logističkom regresijom utvrđeni su intrahospitalni parametri koji utiču na  $EF < 50\%$  na šestomesečnom ehokardiografskom pregledu. Povećanje širine QRS kompleksa za 1 msec na intrahospitalnim ali i na EKG-u mesec dana nakon IM-a, povećava rizik od snižene EF na šestomesečnoj kontroli. ROC analizom utvrđena je granična vrednost za širinu QRS kompleksa od 89 msec. Izdvojila su se dva prediktora. Kao intrahospitalni marker pokazano je da je najpreciznija širina QRS kompleksa na EKG-u posle 72h gde proširenje  $> 89$  msec povećava rizik 8.5 puta od  $EF < 50\%$  na šestomesečnom pregledu (senzitivnost 84%, specifičnost 66.7%). Drugi prediktor je još preciziji, a to je širina QRS kompleksa nakon mesec dana koja, iako ima malo nižu senzitivnost, ima veću specifičnost (senzitivnost 78%, specifičnost 70.1%). Prema dostupnim podacima ovo je prvo istraživanje u kojem je definisana širina QRS kompleksa kao nezavisni prediktor istisne frakcije na šestomesečnom pregledu.

U većini ranije pomenutih istraživanja EKG je sproveden unutar prvih nekoliko sati od reperfuzije u STEMI (obično 60 i 90 minuta), što je davalo manju prediktivnu preciznost širine QRS kompleksa. Proces remodelinga leve komore svakako se ne završava tokom intrahospitalnog

boravka pacijenata, već može trajati mesecima. Ipak, njegov intenzitet je smanjen nakon mesec dana od koronarnog događaja, što objašnjava i veću preciznost QRS kompleksa nakon mesec dana. Naše istraživanje je jedino koje je grupisalo pacijente u odnosu na dužinu trajanja tegoba, što je omogućilo da se utvrdi da je dinamika promena širine QRS kompleksa manja kod pacijenata koji su se javili posle 6h od početka tegoba. Upravo to je pokazatelj da uspostavljanje reperfuzije nakon 6h od nastanka tegoba ne utiče u tolikoj meri na širinu QRS kompleksa, kao u grupi pacijenata kod kojih je reperfuzija načinjena unutar 6h od početka tegoba. Najverovatnije je posledica veće infarktne zone i većeg oštećenja sprovodnog sistema koje nastaje usled dužeg trajanja ishemije. Ovo bi moglo odgovarati hipotezi o dva pika širenja QRS kompleksa koju su na osnovu eksperimentalnih ispitivanja postavili Demidov i saradnici<sup>211</sup>. Potrebna su dalja ispitivanja da bi se sve to potvrdilo.

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na istisnu frakciju leve komore na šestomesečnoj kontroli utiču vrednosti  $TNI_{72h}$  i  $QRS_{nakon\ 1\ mesec}$ . Povećanje vrednosti  $TNI_{72h}$  za 1, povećava rizik od  $EF < 50\%$  za 20%, odnosno proširenje  $QRS_{nakon\ 1\ mesec}$  preko granične vrednosti od 89 msec, 6.5 puta povećava rizik od  $EF < 50\%$ .

Na osnovu ovih vrednosti izveden je matematički model:

$$\begin{aligned} \text{Suma\_EF} &= -2.729 + 0.182 * TNI_{72h} + 1.818 * QRS_{1m} \\ \text{Model\_EF} &= \exp(\text{Suma\_EF}) / (1 + \exp(\text{Suma\_EF})) * 100 \end{aligned}$$

Ukoliko je izračunata vrednost modela preko 33.2445, postoji 13.5 puta veći rizik  $EF < 50\%$  na šestomesečnoj kontroli.

Prema našim saznanjima ovo je prvi matematički model u literaturi koji se može koristiti za predikciju  $EF < 50\%$  na šestomesečnoj kontroli kod pacijenata sa STEMI tretiranih sa pPKI, a koji koristi širinu QRS kompleksa.

Pored ispitivanja veze QRS kompleksa sa reperfuzijom i veličinom infarkta u više studija, analizirana je širina QRS kompleksa kao prediktora pojave neželjenih događaja kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom.

Sgarbossa i saradnici su pre više od 20 godina pokazali da pacijenti sa infarktom miokarda i levim ili desnim blokom grane na prezentaciji imaju lošiji intrahospitalni ishod i viši 30-dnevni mortalitet nego pacijenti bez bloka grane [220].

Brilakis i saradnici posmatrali su širinu QRS kompleksa kao prediktora neželjenih događaja kod pacijenata sa STEMI i NSTEMI. Pacijenti koji su imali blok grane isključeni su iz ispitivanja. Pokazali su da je širina QRS kompleksa  $>100$  msec nezavisni prediktor intrahospitalnog i dugoročnog mortaliteta za pacijente sa NSTEMI. Širina QRS kompleksa kod pacijenata sa STEMI nije bila povezana sa mortalitetom. Pokazano je i da je širina QRS kompleksa  $>100$  msec povezana sa srčanom insuficijencijom kod pacijenata sa infarktom miokarda. Bitno je naglasiti da je ovo ispitivanje sprovedeno u vreme pre rutinske primene pPKI i rane invazivne strategije, što verovatno objašnjava podjednak mortalitet pacijenata sa STEMI bez obzira na širinu QRS kompleksa [221].

Jimenez-Candil i saradnici su kod pacijenata sa NSTEMI pratili širinu QRS kompleksa na inicijalnom EKG-u po prijemu u bolnicu. Utvrdili su graničnu vrednost od 90 msec. Širina QRS kompleksa preko toga nosi povišen rizik od kardiovaskularne smrti tokom perioda praćenja [222]. Baslaib i saradnici sprovedli su istraživanje na oko 5000 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (26% STEMI, 36.4% NSTEMI, 37.6% NAP). Utvrdili su da pacijenti sa blokom leve grane imaju veći jednogodišnji mortalitet, dok pacijenti sa proširenim QRS kompleksom sa ili bez bloka grane imaju veću prevalencu preegzistirajuće kongestivne srčane slabosti. Testirali su graničnu vrednost širine QRS kompleksa od 90 msec postavljenu od strane Jimenez-Candil-a i saradnika<sup>222</sup>, ali nisu uspeali da potvrde njenu prediktivnu vrednost [223].

Nwakile i saradnici su kod pacijenata sa STEMI pokazali da je širina QRS kompleksa  $>100$  msec na inicijalnom EKG-u nezavisni prediktor 30-odnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta, kao i većeg rizika od pojave ventrikularnih tahikardija iz područja ožiljka. Predložili su uvođenje širine QRS kompleksa u stratifikaciju rizika kod pacijenta sa STEMI [224].

U skorašnjem prospektivnom istraživanju koje su publikovali Hansen i saradnici analizirana je širina QRS kompleksa na preko 2000 pacijenata od kojih je 1777 (84%) imalo STEMI. Pokazali su da širina QRS kompleksa  $>111$  msec na prehospitalnom EKG-u nosi 3 puta veći rizik od 30-odnevnog mortaliteta i ova grupa pacijenta imala je značajno nižu EF. Iako je u većini slučajeva urađena pPKI, QRS kompleks nije praćen tokom hospitalizacije. Bitno je pomenuti i da je prosečna dužina trajanja tegoba do započinjanja interventne procedure iznosila oko 200 minuta [225].

U našem uzorku posmatrani su neželjeni događaji tokom hospitalizacije, kao i u periodu od šest meseci do kontrolnog pregleda. Intrahospitalne komplikacije javile su se u 12% slučajeva.

Nije postojala statistički značajna razlika između grupa niti je uočena značajna veza sa širinom QRS kompleksa. Intrahospitalni mortalitet iznosio je 0.5%, dok je ukupni mortalitet 3%. Ovaj vid komplikacije bio je značajno ređi nego u pomenutim ispitivanjima najverovatnije zbog kriterijuma za uključenje u studiju. Pacijenti sa komplikovanim STEMI, reinfarktom i ranije poznatom koronarnom bolešću nisu uključivani u istraživanje. Neželjeni kardiološki događaji javili su se kod 16% pacijenata tokom šestomesečnog praćenja. Najčešće se radilo o srčanoj insuficijenciji koja se javila kod 14% pacijenata. Vanhospitalni neželjeni događaji češće su se javljali kod pacijanata iz grupe B. Iako je ta grupa češće u terapiji imala potentni p2y12 inhibitor, razlika u dvojnoj antiagregacionoj terapiji nije uticala na pojavu neželjenih događaja.

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom i ROC krivom utvrđeno je da je širina QRS kompleksa 1h nakon procedure nezavisni prediktor za MACE. Određena je granična vrednost od 99 msec. Pacijenti koji imaju QRS kompleks >99 msec sat vremena nakon procedure, imaju pet puta veći rizik od neželjenog događaja. Za razliku od većine istraživanja<sup>221-225</sup> koja su ukazala na značaj širine QRS kompleksa na prehospitalnom EKG-u, u našem istraživanju utvrđen je prediktor neželjenog događaja sat vremena nakon revaskularizacije. Ovaj prediktor ima senzitivnost od 75% i specifičnost 63.1%. QRS kompleks dinamički se menja nakon revaskularizacije, posebno kod pacijenata koji se jave u periodu od 6h od nastanka tegoba i ukazuje na uspeh reperfuzije i veličinu infarktne zone. Moguće je da je širina QRS kompleksa nakon 60 minuta od pPKI precizniji prediktor za neželjene događaje, kratkoročni i dugoročni mortalitet.

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na pojavu MACE istovremeno utiču intrahospitalna EF, čije povećanje za jedan smanjuje rizik od MACE, i širina QRS kompleksa 60 minuta nakon procedure, te ukoliko je >99 msec, 2.6 puta je veći rizik od MACE.

Na osnovu ovih podataka izrađen je matematički model za predikciju MACE:

$$\text{Suma\_P} = 3.900 - 0.131 * \text{EF hos} + 0.972 * \text{QRS 60m}$$

$$\text{Model\_P} = \exp(\text{Suma\_P}) / (1 + \exp(\text{Suma\_P})) * 100$$

Pacijenti kod kojih je tokom perioda praćenja vrednost modela >14.222, imaju sedam puta veći rizik od pojave neželjenog kardiološkog događaja. Ovo je jedinstven model koji se može koristiti za predikciju MACE kod pacijenata sa STEMI tretiranih sa pPKI.

Oba modela izvedena u ovom istraživanju predstavljaju nove varijable i potrebno je njihovo prospektivno testiranje.

## VII Zaključak

- Širina QRS kompleksa pokazatelj je reperfuzije kod pacijenata sa STEMI kod kojih se revaskularizacija načini unutar 6h od nastanka tegoba.
- Širina QRS kompleksa nezavisni je prediktor snižene istisne frakcije nakon 6 meseci od STEMI. QRS kompleks širi od 89 msec na EKG-u mesec dana posle STEMI nosi 8.5 puta veći rizik od snižene istisne frakcije leve komore nakon šest meseci.
- Matematički model sa dva parametra (širina  $QRS_{1mesec}$  i vrednost  $TNI_{72h}$ ) jedinstvena je varijabla koja sa visokom preciznošću može predvideti sniženu istisnu frakciju leve komore šest meseci nakon STEMI.
- Širina QRS kompleksa nezavisni je prediktor za pojavu velikih neželjenih kardioloških događaja. QRS kompleks širi od 99 msec sat vremena nakon procedure nosi pet puta veći rizik od neželjenog kardiološkog događaja tokom perioda praćenja.
- Matematički model sa dva parametra ( $EF_{hos}$  i  $QRS_{60 minuta}$ ) jedinstvena je varijabla koja može ukazati na pacijente sa sedam puta većim rizikom od neželjenog kardiološkog događaja nakon STEMI.
- Oba modela zahtevaju dodatnu validaciju kroz prospektivna ispitivanja.

## VIII Literatura

1. Zorana Vasiljević. Acute coronary syndrome. In: Miodrag Ostojić, Vladimir Kanjuh, Branko Beleslin, editor. *Cardiology*. Belgrade: Zavod za udžbenike; 2011. p. 423-464. (Serbian)
2. Gaw A. Healthy ageing: addressing acute coronary syndrome? *European Heart Journal Supplement*; 2001; (suppl N): N11-5.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488–500.
4. Ridker PM, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557–1565.
5. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251(4995):788–791.
6. Amento EP, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*.1991;11(5):1223–1230.
7. Libby P, Folco E. Tension in the plaque: hypoxia modulates metabolism in atheroma. *Circ Res*.2011;109(10):1100–1102.
8. Kolev K, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in post-hypoxic human brain capillaryendothelial cells: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as a trigger and NF-kappaB as a signal transducer. *Thromb Haemost*.2003;90(3):528–537.
9. Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(3):H499–H505.
10. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk.*Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168–175.
11. Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronaryatherosclerotic plaques in humans. *Heart* 2005;91:526–530.
12. Libby P. Superficial erosion and the precision management of acute coronary syndromes: not one-size-fits-all. *Eur Heart J*. 2017;38(11):801–803



13. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844–2850.
14. Muller JE, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313(21):1315–1322.
15. Leor J, Kloner RA. The Northridge earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1230–1232.
16. Lee RT, et al. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):1070–1073.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* (2019) 40, 237–269
18. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* 2016;133(20):1916–1926.
19. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232–3245.
20. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016.
21. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943–957.
22. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS et al. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of st-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(18):1961–1972.
23. Mozaffarian D, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;133:e38–e360.

24. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart* 2010;96:1525–1530.
25. Cox B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of stepwise introduction of smokefree legislation on population rates of acute myocardial infarction deaths in Flanders, Belgium. *Heart* 2014;100:1430–1435.
26. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N, USIK USIC 2000 Investigators, FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308(10):998–1006.
27. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart* 2014;100(7):582–589.
28. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35(29):1957–1970.
29. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji, 2016. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs> (20.6.2019.)
30. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji, 2014. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs> (20.6.2019.)
31. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177
32. Christian W. Hamm, Helge Mollmannm Jean-Pierre Bassand, Frans Van de Werf. Acute Coronary syndromes. In: A. John Camm, Thomas F. Lüscher, Patrick W. Serruys, editor. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* (2 ed.). New York: Oxford University Press inc; 2009. p.535-596. (English)

33. Canto JG<sup>1</sup>, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;**90** : 248–53.
34. Culić V, Eterović D, Mirić D i Silić N . Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*2002; 144 : 1012–7.
35. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. *European Heart Journal* (2019) 40, 87–165
36. Wellens HJJ, Gorgels APM, Dovendans PA. The ECG in acute myocardial infarction and unstable angina: diagnosis and risk stratifications. Boston, 2003, Kluwer Academic Publishers.
37. Hurst JW: Methods used to interpret the 12-lead electrocardiogram: pattern memorization vs. the use of the vector concept. *Clin. Cardiol* 24:4-13,2004.
38. Simons GR, Sgarbosa E, Wagner G et al. Atrioventricular and intraventricular conduction disorder in acute myocardial infarction: reappraisal in the thrombolitic era. *Pacing Clin Electrophysiol* 21:2651-63,1998.
39. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 94: 2424-8, 1996.
40. De Lemos JA, Antman EM, McCabe CH et al. ST segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 85:299-304,2000.
41. Wehrens XH, Dovendans PA, Oude OphuisTJ, et al. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or PTCA. *Am Heart J* 139:430-6,2000.
42. Gorgels AP, Vos MA, Letsch IS, et al. Usefulness of accelerated idioventricular rhythm as a marker of myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Hert J*62:231-5,1988.
43. Engelen DJ, Gressin V, Krucoff MW et al. Reperfusion arrhythmias in acute anterior myocardial infarction are related to the mode of the reperfusion and predict the worsening of left ventricular function. *Am J Cardiol* 92:1143-9, 2003.

44. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):e148-304.
45. Chapman A, Hesse K, Andrews J, Lee KK, Anand A, Anoop S et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138:1654–1665
46. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82– e292
47. Christian W. Hamm, Helge Mollmannm Jean-Pierre Bassand, Frans Van de Werf. Acute Coronary syndromes. In: A. John Camm, Thomas F. Lüscher, Patrick W. Serruys, editor. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* (2 ed.). New York: Oxford University Press inc; 2009. p.535-596. (English)
48. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97(4):437–442.
49. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, et al. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute

- Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* 2011;13(2):56–67.
50. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, et al. 3rd. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(4):339–346.
51. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, Snooks H, McLean S, Woollard M et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart* 2014;100(12):944–950.
52. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Et al STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–1387
53. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; **104** : 365–72.
54. Abbate A, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:956–64.
55. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;30(2):183–191.
56. Ioannidis JP, Katriotis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154(6):1065–1071.
57. Canto JG, et al . The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342** : 1573–80.
58. Spaulding C, et al . Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006; **27** : 1054–60.

59. 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.
60. De Luca G, et al . Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 : 991–7.
61. Nallamothu B, et al . Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2007; 93 : 1552–5.
62. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S. et al. Alterations in the coronary blood flow velocity pattern in the patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94:1269-1275.
63. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia:part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004; 109 : 310–5.
64. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1121–35
65. Fearson WF, Balsam LB, Farouque HM. et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107:3129-3132.
66. Galiuto L, et al . Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; **93** : 1376–80.
67. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; **3** : 499–506.
68. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; **22** :729–39.
69. Ross AM, et al . A randomized, double-blinded, placebocontrolled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 : 1775–80
70. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2

- inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; **113** :2906–13.
71. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254
72. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
73. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
74. Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tcheng JE et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1780–1787.
75. Garcia-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gomez M, Bernardo E, Pun-Garcia A, Garcia-Lunar I, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun* 2017;8:14780.
76. Antoniucci, D. Block the ischemia and reperfusion damage: an old adjunctive drug for a new reperfusion strategy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 2363–2364 (2014).
77. Ndrepepa, G. & Kastrati, A. Intravenous beta-blockers in primary percutaneous coronary intervention: new hope for an old therapy. *Circulation* 128, 1487–1489 (2013).
78. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):247–252.
79. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001–2007.

80. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–1390.
81. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al, REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308(13):1340–1349.
82. Stephane Noble and Marco Roffi. Routine beta-blocker administration following acute myocardial infarction: why still an unsolved issue? *J Thorac Dis.* 2017 Nov; 9(11): 4191–4194.
83. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):247–252.
84. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acutemyocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–12.
85. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–140.
86. Sorbets E, Labreuche J, Simon T, et al. Renin angiotensin system antagonists and clinical outcomes in stable coronary artery disease without heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:1760–8.
87. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins – basic research and clinical perspectives. *Circ J.* 2010;74:818–26
88. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis.* 2009;203:325–30.
89. Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? *Exp Clin Cardiol.* 2012 Winter; 17(4): 227–236.



90. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–1681.
91. Jennings R, Sommers H, Smyth G, lack H, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:68–78.
92. Nikhil Sikri and Amit Bardia. A History of Streptokinase Use in Acute Myocardial Infarction. *Tex Heart Inst J.* 2007; 34(3): 318–327.
93. S, Bhatt H, M.D., Kirtane AJ. Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2018 Jan-Mar; 14(1): 14–22.
94. Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, Levkau B, Haude M, Schulz R, Erbel R. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120:1822–1836.
95. Kleinbongard P, Bose D, Baars T, Mohlenkamp S, Konorza T, Schoner S, Elter-Schulz M, Eggebrecht H, Degen H, Haude M, Levkau B, Schulz R, Erbel R, Heusch G. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res* 2011;108:344–352.
96. Heusch G. Reprint of: the paradox of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction revisited. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:832–839.
97. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223–228.
98. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the 'no reflow' phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:593–598.
99. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment

- elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17:2572–2580.
100. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademakers FE, Desmet W, Van De WF, et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodeling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:1440–1449.
  101. Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Warneke G, Kreuzer H. Treatment of reperfusion injury with intracoronary calcium channel antagonists and reduced coronary free calcium concentration in regionally ischemic, reperfused porcine hearts. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1395–1401.
  102. Carry MM, Mrak RE, Murphy ML, Peng CF, Straub KD, Fody EP. Reperfusion injury in ischemic myocardium: protective effects of ruthenium red and of nitroprusside. *Am J Cardiovasc Pathol* 1989;2:335–344.
  103. Dixon IM, Hata T, Dhalla NS. Sarcolemmal Na(+)-K(+)-ATPase activity in congestive heart failure due to myocardial infarction. *Am J Physiol* 1992;7
  104. Sasaki M, Joh T. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 1-12
  105. Donoso P, Sanchez G, Bull R, Hidalgo C. Modulation of cardiac ryanodine receptor activity by ROS and RNS. *Front Biosci (LandmarkEd)* 2011; 16: 553-567
  106. González-Montero J, Brito R, Gajardo A and Rodrigo R. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. *World J Cardiol.* 2018 Sep 26; 10(9): 74–86.
  107. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:339–341.
  108. Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2010;105:151–154.
  109. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481–497.

110. Hayward R, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Lefer AM. Recombinant soluble Pselectin glycoprotein ligand-1 protects against myocardial ischemic reperfusion injury in cats. *Cardiovasc Res* 1999;41:65–76.
111. Zhao ZQ, Lefer DJ, Sato H, Hart KK, Jefforda PR, Vinten-Johansen J. Monoclonal antibody to ICAM-1 preserves postischemic blood flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rabbit. *J Leukoc Biol* 1997;62:292–300.
112. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–1780.
113. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.
114. Schwartz LL, Kloner RA, Arai AE, Baines CP, Bolli R, Braunwald E et al. New horizons in cardioprotection: recommendations from the 2010 national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 2011;124:1172–1179.
115. Bell R, Beeuwkes R, Botker HE, Davidson S, Downey J, Garcia-Dorado D et al. . Trials, tribulations and speculation! Report from the 7th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol* 2012;107:300.
116. Hausenloy DJ, Botker HE, Condorelli G, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Heusch G et al. Translating cardioprotection for patient benefit: Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*; doi: 10.1093/cvr/cvt004. Published online ahead of print 19 January 2013.
117. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143–2148.
118. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, Bohm F, Settergren M, Caidahl K et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1710–1715.

119. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Pe´rez JT, Jimenez M, Pare´ C, Bosch X, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33: 103–112. First published on 16 August 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr297.
120. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008;79:377–386.
121. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kalltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet* 2010;375:727–734.
122. Chong J Bulluck H, Yap EP, FW Ho A, Boisvert WA, Derek J Hausenloy. Remote ischemic conditioning in ST-segment elevation myocardial infarction - an update. *Cond Med*. 2018 Aug; 1(5): 13–22.
123. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1584-91.
124. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y, Herrlinger SH, Pavek TJ, Bache RJ. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol*. 1996;270:H1189-99.
125. Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Res Cardiol*. 1997;92:351-7.
126. Noč M, Erlinge D, Neskovic A, Kafedzic S, Merkely B, Zima E, Fister Miša, Petrović M, Čanković M et al. COOL AMI EU pilot trial: a multicentre, prospective, randomised controlled trial to assess cooling as an adjunctive therapy to percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention* 2017;13-online publish-ahead-of-print May 2017. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00279.
127. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995;307:93-8.
128. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–481.

129. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado E, Angoulvant D et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 373:1021-1031
130. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161–1172.
131. Rouleau JL, de Champlain J, Klein M, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:390–398
132. Cohn J, Ferrari R, Sharpe N on Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac Remodeling—Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling. *JACC Vol.* 35, No. 3, March 1, 2000:569–82
133. Erlebacher JA, Weiss JL, Weisfeldt ML, et al. Early dilation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:201–208.
134. Warren SE, Royal HD, Markis JE, et al. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:12–19.
135. Sutton J, Sharpe N. Left V-entricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy. *Circulation*. 2000;101:2981-2988
136. Hall C. Interaction and modulation of neurohormones on left ventricular remodelling. In: St. John Sutton MG, ed. *Left Ventricular Remodelling After Acute Myocardial Infarction*. London: Science Press Ltd; 1996:89–99.
137. Abouzaki N. Causes and Prevention of Ventricular Remodeling After MI. July 21, 2016. Available at: <https://www.acc.org/latestincardiology/articles/2016/07/21/07/28/causes-and-prevention-of-ventricular-remodeling-after-mi>.
138. Ju H, Zhao S, Tappia PS, et al. Expression of Gq alpha and PLC-beta in scar and border tissue in heart failure due to myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:892–829.

139. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413–23
140. Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Interleukin-1 Blockade in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *JACC VOL. 2 , NO.4 , 2017*
141. Akasaka, Y. et al. (2006) Myocardial apoptosis associated with the expression of proinflammatory cytokines during the course of myocardial infarction. *Modern Pathol.* 19, 588–598
142. Gilson, W.D. et al. (2007) Borderzone contractile dysfunction is transiently attenuated and left ventricular structural remodeling is markedly reduced following reperfused myocardial infarction in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 1799–1807.
143. French B, Kramer CM. Mechanisms of postinfarct left ventricular remodeling. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms.* Vol. 4, No. 3 2007.
144. Van Den Borne SWM, Diez J, Blankesteyn WM, Verjans J, Hofstra L, Narula J (2010) Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol* 7:30-37
145. Marek Grabka M, Wybraniec M, Turski M, Wita M, Wita K. Left ventricular reverse remodeling in patients with anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej.* 2018; 14(4): 373–382.
146. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988;1:253–9.
147. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669 –77.
148. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821– 8.

149. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670–6.
150. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995 Jan 12;332(2):80-5.
151. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS- 4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669–685.
152. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893–1906.
153. Dickstein K, Kjeksus J, Optimaal Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360(9335):752–760.
154. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013 Oct 1;128(14):1495-503.
155. Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: Analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:2909-2916.
156. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease:

- Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1060–1066.
157. Basu S, Senior R, Raval U, et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebocontrolled, randomized trial. *Circulation*. 1997;96:183–191.
158. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127(10):939–53.
159. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, et al. Meta-analysis of relation between oral beta-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(11):1529–1538.
160. Novartis. Novartis phase III study shows ACZ885 (canakinumab) reduces cardiovascular risk in people who survived a heart attack. Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-phase-iii-study-shows-acz885-canakinumab-reduces-cardiovascular-risk>. Accessed July 13, 2017.
161. Abbate A., Kontos M.C., Grizzard J.D., for the VCU-ART Investigators Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study) *Am J Cardiol*. 2010;105:1371–1377.
162. Abbate A., Van Tassel B.W., Biondi-Zoccai G. Effects of Interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction (from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2 pilot study) *Am J Cardiol*. 2013;111:1394–1400.
163. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2101–8.
164. Christenson RH, Vollmer RT, Ohman EM, Peck S, Thompson TD, Duh SH, et al. Relation of temporal creatine kinase-MB release and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study Group *Am J Cardiol*. 2000;85:543–7.



165. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers F and Jang IK. Utility of Cardiac Biomarkers in Predicting Infarct Size, Left Ventricular Function, and Clinical Outcome After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*; Volume 1, Issue 4, August 2008.
166. Infusino F, Niccoli G, Fracassi F, Roberto M, Falcioni E, Lanza GA et al. The central role of conventional 12-lead ECG for the assessment of microvascular obstruction after percutaneous myocardial revascularization. *Journal of Electrocardiology* 47 (2014) 45–51
167. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, and Strauss DG. A Detailed Guide for Quantification of Myocardial Scar with the Selvester QRS Score in the Presence of ECG Confounders. *J Electrocardiol.* 2011 Sep-Oct; 44(5): 544–554.
168. Zhang R, Chen S, Zhao Q, Sun M, Yu B, and Jingbo Hou. Fragmented QRS complex is a prognostic marker of microvascular reperfusion and changes in LV function occur in patients with ST elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med.* 2017 Jun; 13(6): 3231–3238.
169. Yerra L, Anavekar N, Skali M, Zelenkofske S, Velazquez E, McMurray J, et al. Association of QRS duration and outcomes after myocardial infarction: the VALIANT trial. *Heart Rhythm.* 2006 Mar;3(3):313-6.
170. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman M et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Apr 12;67(14):1674-83.
171. Verouden NJ, Haeck JD, Kuijt WJ, Meuwissen M, Koch KT, Henriques JP et al. Clinical and angiographic predictors of ST segment recovery after primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2010 Jun 15;105(12):1692-1697.
172. Nishizaki F, Tomita H, Yokoyama H, Higuma T, Abe N, Suzuki A, et al. Re-elevation of T-wave from day 2 to day 4 after successful percutaneous coronary intervention predicts chronic cardiac systolic dysfunction in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2013;28:704–713.
173. Gilmour RF, Evans JJ, Zipes DP. Purkinje-muscle coupling and endocardial response to hyperkalaemia, hypoxia and acidosis. *Am J Physiol.* 1984;247:H303-11.

174. Hamilin RL, Pipers FS, Hellerstein HK, Smith CR. QRS alteration immediately following production of left ventricular free wall ischemia in dogs. *Am J Physiol.* 1968;215:1032-1040.
175. Weston P, Johanson P, Schwartz LM, Maynard C, Jennings RB, Wagner GS. The value of both ST-segment and QRS complex changes during acute coronary occlusion for prediction of reperfusion-induced myocardial salvage in a canine model. *J Electrocardiol.* 2007;40:18-25.
176. Tsukahara K, Kimura K, Kosuge M, Shimizu T, Sugano T, Hibi K, et al. Clinical implications of intermediate QRS prolongation in the absence of bundle-branch block in patients with ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *Circ J.* 2005;69:29-34.
177. Ilkay E, Kacmaz F, Maden O, Aksu T, Selcuk MT, Erbay AR, et al. A new electrocardiographic marker of myocardial reperfusion in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention: the value of QRS duration. *EuroIntervention* 2012;7:1406-1412
178. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003;108:1084–8.
179. Luca GD , Parodi G, Sciagrà R, Venditti F, Bellandi B, Vergara R, et al. Time-to-treatment and infarct size in STEMI patients undergoing primary angioplasty. *International Journal of Cardiology* 167 (2013) 1508–1513
180. Song F, Yu M, Yang J, Xu H, Zhao Y, Li W, et al. Symptom-Onset-To-Balloon Time, ST-Segment Resolution and In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in China: From China Acute Myocardial Infarction Registry. *Am J Cardiol.* 2016 Nov 1;118(9):1334-1339.
181. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S, et al. CREDO-Kyoto AMI investigators; Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patient with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention. *BMJ.* 2012;344:e3257.

182. Park J, Choi KH, Lee JM, Kim HK, Hwang D, Rhee TM, et al. Prognostic Implications of Door-to-Balloon Time and Onset-to-DoorTime on Mortality in Patients With ST-Segment–Elevation MyocardialInfarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012188.
183. Greulich S, Mayr A, Gloekler S, Seitz A, Birkmeier S, Scheaufele T, et al. Time-Dependent Myocardial Necrosis in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Without Angiographic Collateral Flow Visualized by Cardiac Magnetic Resonance Imaging:Results From the Multicenter STEMI-SCAR Project. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jun 18;8(12):e012429.
184. Solhpour A, Chang KW, Arain S, Balan P, Loghin C, McCarthy JJ, et al. Ischemic Time is a Better Predictor ThanDoor-to-Balloon Time for Mortality and Infarct Size in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016; 87:1194–1200.
185. Nallamotheu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush Jr JE, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time:a retrospective study. *Lancet* 2015; 385: 1114–22
186. TIMI Study Group. TIMI Definitions for Commonly Used Terms in Clinical Trials. Available from: [http:// www.timi.org](http://www.timi.org). accessed December 30, 2009.
187. van ‘t Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation.*1998;97:2302-6.
188. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:591-7.
189. Brener SJ, Mehran R, Brodie BR, Guagliumi G, Witzenbichler B, Cristea E, Xu K, Lansky AJ, Stone GW. Predictors and implications of coronary infarct artery patency at initial angiography in patients with acute myocardial infarction (from the CADILLAC and HORIZONS-AMI Trials). *Am J Cardiol* 2011;108:918–23.

190. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957–966.
191. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
192. Schaaf MJ, Mewton N, Rioufol G, Angoulvant D, Cayla G, Delarche N, et al. Pre-PCI angiographic TIMI flow in the culprit coronary artery influences infarct size and microvascular obstruction in STEMI patients. *Journal of Cardiology* 67 (2016) 248–253
193. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1622.
194. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152e3156.
195. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty or first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1202–1209.
196. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, Safian RD. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778e782
197. Harrison, RW, Aggarwal A, Ou F, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and Outcomes of No-Reflow Phenomenon During Percutaneous Coronary Intervention Among Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 15;111(2):178-84.
198. Tsukahara K, Kimura K, Kosuge M, Shimizu T, Sugano T, Hibi K, et al. Clinical Implications of Intermediate QRS Prolongation in the Absence of Bundle-Branch Block in Patients With ST-Segment-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2005; 69: 29 –34

199. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, Poitras N, Morel P, Davies RF, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 1997; 96: 202–213.
200. Jordaens L, Tavernier R, the MIRRACLE Investigators. Determinants of sudden death after discharge from hospital for myocardial infarction in the thrombolytic era. *Eur Heart J* 2001; 22: 1214–1225.
201. Kacmaz F, Maden O, Celebi SA, Ureyen C, Alyan Ö, Erbay AR, et al. Relationship of Admission QRS Duration and Changes in QRS Duration With Myocardial Reperfusion in Patients With Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Treated With Fibrinolytic Therapy. *Circ J* 2008; 72: 873–879.
202. Wong CK, Gao W, Stewart RA, French JK, Aylward PE, White HD. Relationship of QRS duration at baseline and changes over 60 min after fibrinolysis to 30-day mortality with different locations of ST elevation myocardial infarction: Results from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion-2 trial. *Heart*, 2009; 95: 276–282.
203. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007 Nov;4(11):1385-92.
204. Das MK, Michael MA, Suradi H, Peng J, Sinha A, Shen C, et al. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 15;104(12):1631-7.
205. Kocaman SA, Çetin M, Kırış T, Erdoğan T, Çanga A, Durakoğlugil E, et al. The importance of fragmented QRS complexes in prediction of myocardial infarction and reperfusion parameters in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012 Apr;40(3):213-22.
206. Ari H, Cetinkaya S, Ari S, Koca V, Bozat T. The prognostic significance of a fragmented QRS complex after primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2012 Jan;27(1):20-8.
207. Karahan Z, Altıntaş B, Uğurlu M, Kaya I, Uçaman B, Uluğ AV, Altındağ R. The association between prolongation in QRS duration and presence of coronary collateral

- circulation in patients with acute myocardial infarction. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016 Jan-Dec; 5.
208. Maden O, Kaçmaz F, Selçuk MT, Selçuk H, Alyan O, Aksu T, et al. Relation of admission QRS duration with development of angiographic no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous interventions. *J Electrocardiol* 2008; 41:72–77.
  209. Suzuki M, Saito M, Nagai T, Saeki H, Tatsuno H, Kazatani Y. Association between initial QRS duration and no-reflow phenomenon in patients with acute left main coronary artery obstruction. *Am J Cardiol* 2003;91:1469.
  210. Karahan Z, Yaylak B, Uğurlu M, Kaya I, Uçaman B, and Önder Öztürk. QRS duration: a novel marker of microvascular reperfusion as assessed by myocardial blush grade in ST elevation myocardial infarction patients undergoing a primary percutaneous intervention. *Coron Artery Dis.* 2015 Nov; 26(7): 583-586.
  211. Demidova M, Martín-Yebra A, Koul S, Engblom H, Martínez JP, Erlinge D, et al. QRS broadening due to terminal distortion is associated with the size of myocardial injury in experimental myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology* 49 (2016) 300 – 306.
  212. Jiménez AR, Inerarity HC, Arias BV, Cañizares GQ, and Enrique Toledo Rodríguez. QRS duration as a predictor of low ejection fraction in the ST-segment elevation myocardial infarction. *CorSalud* 2018 Jan-Mar;10(1):13-20
  213. Birnbaum Y, Sclarovsky S, Blum A, Mager A, Gabbay U. Prognostic significance of the initial electrocardiographic pattern in a first acute anterior wall myocardial infarction. *Chest* 1993;103:1681–7.
  214. Weaver JC, Rees D, Prasan AM, Ramsay DD, Binnekamp MF, McCrohon JA. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram is associated with severe microvascular injury on cardiac magnetic resonance imaging after ST elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2011;44:49.
  215. Nimura A, Sakamoto N, Nakagawa N, Ota H, Tanabe Y, Takeuchi T, et al. Site of transmural late gadolinium enhancement on the cardiac MRI coincides with the ECG leads exhibiting terminal QRS distortion in patients with ST-elevation myocardial infarctions. *Int Heart J* 2012;53:270.

216. Schoos MM, Lonborg J, Vejlstrup N, Engstrom T, Bang L, Kelbaek H, et al. A novel prehospital electrocardiogram score predicts myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by cardiac magnetic resonance. *Cardiology* 2013;126:97.
217. Rommel KP, Badarnih H, Desch S, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. QRS complex distortion (Grade 3 ischaemia) as a predictor of myocardial damage assessed by cardiac magnetic resonance imaging and clinical prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb; 17(2): 194–202.
218. Valle-Caballero MJ, Fernández-Jiménez R, Díaz-Munoz R, Rodríguez-Álvarez AM, Iglesias-Vázquez JA. QRS distortion in pre-reperfusion electrocardiogram is a bedside predictor of large myocardium at risk and infarct size (a METOCARD-CNIC trial substudy). *International Journal of Cardiology* 202 (2016) 666–673.
219. Almer J, Elmberg V, Bränsvik J, Nordlund D, Khoshnood A, Ringborn M. Ischemic. QRS prolongation as a biomarker of myocardial injury in STEMI patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019 Jan;24(1):e12601
220. Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, et al. Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. GUSTO-I Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:105-10.
221. Brilakis EMN, Kopecky SL, Rihal CC, et al. Usefulness of QRS duration in the absence of bundle branch block as an early predictor of survival in non-ST elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:1013-8.
222. Jiménez-Candil J, Cruz González I, Martín F, Pabón P, León V, Hernández J, et al. Relationship between QRS duration and prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2008 May 23;126(2):196-203.
223. Baslaib F, Alkaabi S, Yan AT, Yan RT, Dorian P, Nanthakumar K. QRS prolongation in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2010 Apr;159(4):593-8.
224. Nwakile C, Purushottam B, Yun J, Bhalla V, Morris DL, Figueredo VM. QRS duration predicts 30 day mortality following ST elevation myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculature* 5 (2014) 42–44.