

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dejan N. Orli

Randomizovana studija o fiziološkoj proceni
aspiracije tromba kod bolesnika sa akutnim
infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta
le enih primarnom perkutanom koronarnom
intervencijom

doktorska disertacija

Beograd, 2014.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Dejan N. Orli

The randomized Physiologic Assessment of
Thrombus Aspiration in ST-segment Elevation
Myocardial Infarction patients treated with
primary percutaneous intervention
(PATA STEMI) study

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014.

MENTOR:

Akademik prof. dr Miodrag Ostojić, emeritus profesor na katedri Interna medicina Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

LANOVI KOMISIJE:

1. prof. dr Branko Beleslin, predsednik komisije
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
2. doc. dr Milika Ašanin,
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
3. prof. dr Sava Savić, profesor u penziji
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE:

IZJAVE ZAHVALNOSTI

Mom prvom uitelju, prof dr Dejanu Boškoviću, kome dugujem prijem i ostanak na kardiologiji, rad bez radnog vremena, ozbiljnost i egzaktnost u kliničkom i naučnom radu i u odnosu prema bolesnicima.

Mom mentoru, akademiku prof dr Miodragu Ostojiću, kome dugujem rad i niim ograničeno usavršavanje u sali za kateterizacije, kosmopolitski duh, timski rad, beskarjni optimizam i nezadrživo osećanje da se ide napred. Hvala mom mentoru za jedan divni predgovor koji verujem nije samo mene nadahnuo, sa rečima: „24 hours reserved for Antonio M. Gotto, M.D.“ Hvala mom mentoru za jedno divno vreme i prijateljstvo, posebno pri mom prvom odlasku na jedan američki kongres.

Mom uitelju, prof dr Antoniju Kolombu za promenu u načinu razmišljanja, za beskompromisan i objektivan stav prema sebi i svom radu. Hvala mu na rečima realizma: “You have to choose between your job and your family“, i na oproštajnim rečima: “You are clear mind. We need clear minds. Do not give up.“

Dr Dragici Paunović, za svesrdnu pomoć i stalnu podršku, za donacije u aspiracionim kateterima i reagensima za histološke analize.

Mojim prijateljima i kolegama u Urgentnom centru i Sali za kateterizacije za sve godine druženja i zajedničkog rada.

Mojoj majci Nevenki, za ljubav, za beskrajnu veru i poverenje.

Mojoj supruzi Nataši, za ljubav i podršku.

Našoj deci, Nikoli i Andreju, koja daju smisao svakom trenutku našeg postojanja.

RANDOMIZOVANA STUDIJA O FIZIOLOŠKOJ PROCENI ASPIRACIJE TROMBA KOD
BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA SA ELEVACIJOM ST
SEGMENTA LE ENIH PRIMARNOM PERKUTANOM KORONARNOM
INTERVENCIJOM

Dejan N. Orli

REZIME

Cilj. Primarni cilj doktorske teze je bio da se odredi srednja vrednost indeksa mikrocirkulatorne rezistencije (IMR) kod bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) koji su le eni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPCI) i kojima je randomizovano dodeljen jedan oblik le enja- manuelna aspiracija tromba ili drugi oblik le enja- standardna pPCI bez aspiracije tromba. Na ovaj na in pore ene su dve grupe bolesnika, jedna grupa sa rutinskom manuelnom aspiracijom tromba u infarktnoj arteriji i druga grupa, bez aspiracije tromba. Obzirom na potencijalni uticaj kolateralne cirkulacije na vrednost srednjeg IMR, odre en je i korigovani IMR (IMR corr) koji uzima u obzir koronarni „wedge“ pritisak u infarktnoj arteriji. Obzirom da se ne zna da li je IMR u infarktnoj arteriji povišen, IMR je odre en i u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji. Pored primarnog cilja odre eni su i sekundarni ciljevi koji ukazuju na stepen miokardne perfuzije (angiografski, elektrokardiografski), veli inu infarkta (enzimski, EKG, jednofotonska kompjuterizovana tomografija-SPECT), remodelovanje leve komore (ehokardiografski indeksi, SPECT) i klini ki ishod bolesnika tokom perioda pra enja od 12 meseci (glavni neželjeni sr ani i cerebralni doga aji, MACCE: smrt, reinfarkt miokarda, šlog, hospitalizacija zbog sr ane insuficijencije i revaskularizacija infarktne arterije- TVR).

Metod. IMR je odre ivan kao proizvod distalnog pritiska merenog u distalnog tre ini infarktne ili neinfarktne arterije (susedna i kontralateralna neinfarktne arterije sa dijametrom stenozе <70%) i srednjeg vremena prolaska fiziološkog rastvora na sobnoj temperaturi merenog izme u proksimalnog šafta žice i distalnog termistora za merenje pritiska i temperature. Koronarni „wedge“ pritisak je meren tokom okluzije stentiranog segmenta infarktne arterije semikomplijantnim balonom na 2 atm pomo u koronarne žice za merenje pritiska i temperature (Certus, St Jude).

Rezultati. Primarni cilj studije je postignut. Urađene su „analiza prema namerni da se le i“ i „analiza prema protkolu“. Osnovnu razliku između u ove dve analize činili 10 (15,9%) bolesnika koji su iz grupe sa konvencionalnom pPCI prešli, prema protkolu studije, u grupu sa aspiracijom tromba. U analizi „prema namerni da se le i“ srednja vrednost IMR je smanjena u grupi bolesnika sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa konvencionalnom primarnom PCI (RR 28,7%; $31,2 \pm 18,18$ vs. $43,79 \pm 33,77$ U, $P=0,0505$). Distribucija vrednosti IMR ne prati normalnu raspodelu pa je za testiranje nulte hipoteze korišćen Wilcoxon-ov test. Kada se primarni cilj prikaže kao IMRcorr, koji je korigovan za mereni koronarni „wedge“ pritisak u infarktnoj arteriji nakon implantacije stenta, onda je takav korigovani IMR manji u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu pPCI (RR 31,0%, $27,5 \pm 19,79$ vs. $39,92 \pm 32,66$ U, $P=0,039$). Distribucija IMRcorr takođe značajno odstupa od normalne raspodele uz manju standardnu devijaciju, tako da je i značajnost razlike veća.

U analizi „prema protkolu“, 10 bolesnika koji su iz grupe sa konvencionalnom pPCI, zbog perzistiranja velikog tromba nakon predilatacije balon kateterom, prevedeni u grupu sa aspiracijom tromba, tretirani su kao grupa sa aspiracijom tromba. Ova analiza je pokazala da je IMR značajno niži u grupi sa aspiracijom tromba nego u grupi bez aspiracije (RR 32%, $31,9$ vs. $47,0$, $P=0,0082$), i da je manuelna aspiracija tromba, nakon regresione analize na logaritamski transformisanim vrednostima IMR, nezavisni prediktor smanjenja IMR ($P=0,008$).

IMR je određen kao proizvod distalnog pritiska merenog u distalnom trećini infarktne ili neinfarktne arterije i srednjeg vremena prolaska fiziološkog rastvora na sobnoj temperaturi merenog između u proksimalnog šafta žice i distalnog termistora za merenje pritiska i temperature. Koeficijent varijanse kod stabilnih bolesnika je inosio, prema literaturi ispod 10%. Za celu ispitivanu grupu ($N=128$ bolesnika) koeficijent varijanse u miru je iznosio CV Tmn rest $15,3 \pm 8,9\%$; a pri maksimalnoj hiperemiji CV Tmn hyp $15,1 \pm 8,1\%$.

U studiji je IMR određen ne samo u infarktnoj arteriji nego i u neinfarktним arterijama ukoliko nije bila prisutna stenoza $DS \geq 70\%$ na susednoj ili kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji. Na taj način je pokazano, po prvi put, da je IMR u infarktnoj arteriji povišen, tj. veći od IMR u susednoj neinfarktnoj arteriji ili u kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji. Postoji trend ka manjim vrednostima IMR u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu bez aspiracije tromba ($17,43 \pm 5,44$ vs. $25,42 \pm 13,16$, $P=0,050$ i $20,51 \pm 8,98$ vs.

30.76±22.71, P=0,088, respektivno). Tako e, srednje vrednosti IMR su sli ne u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji (17.43±5.44 vs. 20.51±8.98, P=0,23). Vrednosti IMR u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji su bliske vrednostima IMR kod bolesnika sa stabilnom anginom pektoris koje su poznate iz literature i izgleda da predstavljaju bazalni otpor u mikrocirkulaciji..

Srednje vrednosti IMR prema intervalima ukupnog vremena ishemije se me usobno ne razlikuju, iako se zapaža pove anje numeriki vrednosti IMR sa pove anjem trajanja ukupnog vremena ishemije (34,9±15,77 vs. 33,8±22,32 vs. 45,2±40,71 vs. 45,2±36,90, P=0,37).

Od sekundarnih ciljeva, pokazano je zna ajno smanjenje AUC CK u grupi sa aspiracijom tromba, a zna ajno je bila snižena i maksimalna vrednost TnI. Ostali sekundarni ciljevi, stepen miokardnog ispiranja (MBG) 0 ili 1, kompletna rezolucija ST segmenta, kao i ehokardiografski parametri remodelovanja leve komore (WMSI, CSI vol) su bili sli nih vrednosti u grupi sa aspiracijom tromba i u grupi bez aspiracije. Remodelovanje leve komore i pozitivno remodelovanje leve komore su bili podjednako u estali u obe grupe bolesnika nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja (18,5 vs 27,9%, P=0,21 i 29,2 vs. 26,2%, P=0,71). Veli ina infarkta je merena SPECT-om: nije bilo razlike u inicijalnim vrednostima SRS izme u ispitivanih grupa bolesnika, sa i bez aspiracije tromba (12,6 vs 14,8, P=0,31). Tako e nije bilo razlika u EF odre enoj SPECT-om (50,8 vs. 52,7%, P=0,22). Tokom perioda pra enja od 4 meseca zna ajno je pove an EDV u grupi sa aspiracijom, dok su EF pove ana i WMSI smanjen u grupi bez aspiracije tromba.

Glavni neželjeni sr ani doga aji su bili podjednako u estali u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba (10,8 vs, 15,9%, P=0,39).

U ispitivanoj populaciji bolesnika sa STEMI 57,8% (74) bolesnika su stigli na primarnu PCI u preporu enom vremenskom intervalu 120 min. Me u ispitivanim grupama, postojao je trend ka dužem trajanju intervala bolesnikovog odlaganja u grupi sa aspiracijom (median 60,0 vs 33,0, P=0,10), dok u trajanju intervala odlaganja sistema (median 100,0 vs. 107,5, P=0,43) ili ukupnog vremena ishemije (241,5 vs. 201,8, P=0,35) nije bilo razlike. U odnosu na trajanje ukupnog vremena ishemije nije bilo zna ajnih razlika u vrednostima IMR, IMRcorr, niti ehokardiografskih parametara remodelovanja leve komore.

. Na osnovu histološke analize aspiriranih tromba, procenat svežih tromba je bio 51%. Razlike je bilo u srednjim vrednostima IMR nakon aspiracije svežih i aspiracija starih tromba ($27,5 \pm 17,02$ vs. $40,8 \pm 28,40$ U, $P=0,056$), i uestalosti kompletne rezolucije ST segmenta nakon aspiracije svežih tromba (80% vs 50%, $P=0,027$).

Zaključak. Studija je pokazala da rutinska primena manuelne aspiracije tromba dovodi do značajnog smanjenja mikrocirkulatorne rezistencije, a time i povećanja miokardne perfuzije, u teritoriji infarktne arterije u odnosu na konvencionalnu pPCI kod STEMI bolesnika. Studija je pokazala i da rutinska manuelna aspiracija tromba nije nezavisni prediktor smanjenja mikrocirkulatorne rezistencije. Smanjenje mikrocirkulatorne rezistencije u području infarktne arterije nije praćeno kliničkim poboljšanjem bolesnika nakon godinu dana praćenja niti poboljšanjem ehokardiografskih parametara remodelovanja leve komore na 4 meseca praćenja. Rezultati ove studije ne podržavaju strategiju rutinske manuelne aspiracije tromba. Mikrocirkulatorna rezistencija u teritoriji infarktne arterije je povećana u odnosu na teritoriju susedne ili kontralateralne neinfarktne arterije. Mikrocirkulatorna rezistencija u području susedne neinfarktne arterije i kontralateralne neinfarktne arterije je sličnih vrednosti. Postoji trend ka manjim vrednostima indeksa mikrocirkulatorne rezistencije u neinfarktним arterijama kod bolesnika sa aspiracijom tromba u odnosu na bolesnike lečene standardnom pPCI.

ključne reči: aspiracija tromba, indeks mikrocirkulatorne rezistencije, infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

THE RANDOMIZED PHYSIOLOGIC ASSESSMENT OF THROMBUS ASPIRATION IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS TREATED WITH PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PATA STEMI) STUDY

Dejan N. Orli

ABSTARCT

Aim. Primary end point of doctoral thesis was an assessment of mean value of index of microcirculatory resistance (IMR) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI) randomly allocated to either one treatment modality – manual thrombus aspiration or the other treatment modality - standard pPCI without thrombus aspiration. In this way two groups of patients were compared, one group with routine manual thrombus aspiration in infarct related artery and the other group, without thrombus aspiration. Corrected IMR (IMR_{corr}) was calculated because it accounted for the potential influence of collateral circulation on the value of IMR: Its calculation is based on the mean value of capillary wedge pressure. Secondary end points which indicated the magnitude of myocardial reperfusion (angiographic and electrocardiographic indices), the final infarct size (enzyme release, ECG, SPECT), remodeling rate of left ventricle (echocardiographic indices, SPECT) at 4months and clinical outcome (MACCE: death, myocardial reinfarction, stroke, hospitalization due to congestive heart failure and target vessel revascularization) at 12 months of follow-up, were also determined.

Method. IMR was assessed as a product of distal pressure measured in the distal third of infarct related artery or non-infarct related artery (both adjacent and contralateral with diameter stenosis of <70%) and mean transit time of saline at room temperature measured between proximal shaft of pressure-termistor tipped coronary wire. Coronary wedge pressure was measured during occlusion of stented segment of infarct related artery by a semicompliant balloon inflated at 2 atmospheres by means of pressure-termistor tipped coronary wire (Certus, St Jude,MN).

Results. Primary end point was achieved. „Intention to treat analysis“ and „per protocol analysis“ were both done. The main difference between these two analysis is 10 (15,9%) patients who were transfered from the standard pPCI group into thrombus aspiration group, according to the study protocol. In the „intention to treat“ analysis mean IMR was decreased in the thrombus aspiration

group as compared with the standard pPCI group (RR 28,7%; $31,2 \pm 18,18$ vs. $43,79 \pm 33,77$ U, $P=0,0505$). Distribution of IMR values was not normal distribution. IMR_{corr} was significantly decreased in the thrombus aspiration compared to standard pPCI group (RR 31,0%, $27,5 \pm 19,79$ vs. $39,92 \pm 32,66$ U, $P=0,039$). Distribution of values of IMR_{corr} was not normal distribution, but standard deviatio value was lower than for IMR_{final} leading to more significant difference between the two groups.

In the „per protocol analysis“, 10 patients from the standard pPCI group who were transferred into the thrombus aspiration group because of persisting large thrombus after balloon predilatation, were analyzed as the thrombus aspiration group patients. In this analysis, IMR was significantly lower in the thrombus aspiration group compared to the standard pPCI group (RR 32%, $31,9$ vs. $47,0$, $P=0,0082$). After the regression analysis on log transformed values of IMR, thrombus aspiration was an independent predictor of lower IMR ($P=0,008$).

IMR was calculated as a product of distal blood pressure measured in the distal third of the infarct related or non-infarct related artery and the mean transit time of saline at room temperature between the proximal shaft of the coronary wire and its distal pressure sensor/thermistor tip. Coefficient of variance for IMR in stable was bellow 10%. In our study, for the total study population ($N=128$), coefficient of variance st rest was CV T_{mn} rest $15,3 \pm 8,9\%$; and during maximal hyperemia CV T_{mn} hyp $15,1 \pm 8,1\%$.

IMR was determined in infarct related artery and non-infarct related arteries without severe stenosis ($DS < 70\%$). It was showed that IMR in infarct related artery is increased compared to either adjacent or contralateral non-infarct related artery. There was a trend towards lower value of mean IMR in adjacent and contralateral non-infarct related artery in the thrombus aspiration group compared to standard pPCI group ($17,43 \pm 5,44$ vs. $25,42 \pm 13,16$, $P=0,050$ and $20,51 \pm 8,98$ vs. $30,76 \pm 22,71$, $P=0,088$, respectively). In addition, mean IMR in adjacent and contralateral non-infarct related artery was similar ($17,43 \pm 5,44$ vs. $20,51 \pm 8,98$, $P=0,23$). These values of IMR in non-infarct related arteries are close to the values of IMR in patients with stable angina and seems to represent baseline value.

Mean IMR values expressed according to categorized total ischemic time in 2-hour intervals were similar, although there was a numerical increase in IMR associated with longer total ischemic time ($34,9 \pm 15,77$ vs. $33,8 \pm 22,32$ vs. $45,2 \pm 40,71$ vs. $45,2 \pm 36,90$, $P=0,37$).

Among secondary end points, significant reduction was shown for the AUC CK and maximum value of TnI in the thrombus aspiration group. All the other secondary end points including myocardial blush grade (MBG 0 ili 1), complete resolution of ST segment elevation and echocardiographic indices of left ventricular remodeling (WMSI, CSI vol) were similar in the thrombus aspiration and the standard pPCI. Left ventricular remodeling rate and reverse remodeling rate were similar in thrombus aspiration and standard pPCI group at 4-months of follow ($18,5$ vs $27,9\%$, $P=0,21$ i $29,2$ vs. $26,2\%$, $P=0,71$). The final infarct size was measured by the means of SPECT: there was no significant difference in SRS between the group with thrombus aspiration and no aspiration groups ($12,6$ vs $14,8$, $P=0,31$). Also, there was no significant difference in EF determined by SPECT ($50,8$ vs. $52,7\%$, $P=0,22$). During the 4 months follow-up, EDV significantly increased in the thrombus aspiration group, EF increased and WMSI decreased in the no-aspiration griuop.

Major cardiac and cerebral adverse events (MACCE) were evenly distributed in both groups of patients, with and without thrombus aspiration ($10,8$ vs, $15,9\%$, $P=0,39$).

In the total study population, $57,8\%$ (74) patients had recommended system delay of 120 min. Among the patients in the study groups, there was a trend towards longer patient delay in the thrombus aspiration group compared to standard pPCI (median $60,0$ vs $33,0$, $P=0,10$) and no significant differences in duration of system delay (median $100,0$ vs. $107,5$, $P=0,43$) or total ischemic time ($241,5$ vs. $201,8$, $P=0,35$). In relation to duration of total ischemic time, there was no significant differences in mean IMR, IMRcorr or echocardiographic indices of left ventricular remodeling.

Hystologic analysis showed that in the thrombus aspiration arm, 51% of patients had fresh thrombus. After aspiration of fresh versus old thrombi, there was a trend towards lower value of mean IMR ($27,5 \pm 17,02$ vs. $40,8 \pm 28,40$ U, $P=0,056$), and the higher incidence of complete resolution of ST segment elevation (80% vs 50% , $P=0,027$).

Conclusion. The study showed that the routine manual thrombus aspiration significantly reduces microcirculatory resistance thus improving myocardial perfusion in the territory of infarct-related artery as compared with standard pPCI in STEMI patients. However, routine manual thrombus aspiration is not an independent predictor of lower index of microcirculatory resistance. Reduction in microcirculatory resistance in the territory of infarct-related artery is not accompanied either by improvement of echocardiographic parameters of left ventricular remodeling at 4 months or by clinical improvement at 12 months of clinical follow-up. The results of this study do not support strategy of routine manual thrombus aspiration in STEMI patients. Microcirculatory resistance is increased in the territory of infarct-related artery as compared with microcirculatory resistance in the territory of either adjacent or contralateral non-infarct related artery. Microcirculatory resistance in the territory of adjacent non-infarct related artery and contralateral non-infarct related artery are similar. There is a trend towards lower values of IMR in non-infarct related arteries in patients with thrombus aspiration compared to standard pPCI.

Key words: thrombus aspiration, index of microcirculatory resistance, ST-segment elevation myocardial infarction

SADRŽAJ:

1. UVOD

1.1 Patofiziologija STEMI	1
1.2 Patofiziologija nekroze miokarda	1
1.3 Preporuke za pPCI	4
1.4 Histopatologija tromba	22
1.5 Molekularna osnova trombogeneze	25
1.6 Patofiziološka osnova aspiracije tromba	28
1.7 Preporuke za aspiraciju tromba	29
1.8 Studije bez manuelne aspiracije	30
1.8 Studije sa manuelnom aspiracijom	31
1.8.1 Opis aspiracionih kateteta	32
1.8.2 Rezultati studija sa manuelnom aspiracijom tromba	33
1.9 Primarni cilj studija sa manuelnom aspiracijom	41
1.9.1 Elektrokardiografski (prednosti i ograni enja)	41
1.9.2 Angiografski (prednosti i ograni enja)	42
1.9.3 Laboratorijski (prednosti i ograni enja)	43
1.9.4 Ehokardiografski indeksi remodelovanja leve komore (prednosti i ograni enja)	43
1.9.5 SPECT (prednosti i ograni enja)	44
1.9.6 MRI (prednosti i ograni enja)	44
1.9.7 OCT (prednosti i ograni enja)	45

1.9.8 Fiziologija koronarne mikrocirkulacije (prednosti i ograničenja)	45
1.10 Dizajn studija sa manuelnom aspiracijom tromba	46
1.10.1 kontrolna grupa	46
1.10.2 studija efikasnosti	46
1.10.3 analiza prema nameri da se le i i analiza prema protokolu	47
2. METOD:	48
2.1 dizajn i protokol studije	48
2.2 randomizacija	48
2.3 bolesnici	49
2.4 lekovi	50
2.5 Kriterijumi za ukljuivanje u studiju	53
2.6 Kriterijumi za iskljuivanje iz studije	53
2.7 Primarni cilj studije	55
2.8 Koronarna fiziologija	56
2.9 Sekundarni ciljevi studije	58
2.9.1 EKG	59
2.9.2 MBG	60
2.9.3 AUC CK	62
2.9.4 EHO	62
2.9.5 SPECT	63
2.9.6 MACCE	64

2.10 Histopatološka analiza	64
2.11 Definicije	69
2.12 Voenje CRF-a	71
2.13 Statisti ka analiza	71
2.13.1 Veli ina uzorka	71
2.13.2 Statisti ke metode	72
3. REZULTATI:	73
3.1 Demografski podaci i osnovne klini ke karakteristike	73
3.2 Transfer bolesnika	81
3.3 Vrednosti IMR i sekundarnih ciljeva prema vremenskim intervalima	82
3.4 Laboratorijske analize	90
3.4 Osnovne angiografske karakteristike	91
3.5 Osnovne proceduralne karakteristike	97
3.6 Komplikacije	99
3.7 Primarni cilj	101
3.8 Sekundarni ciljevi	111
3.8.1 EKG	111
3.8.2 MBG	116
3.8.3 AUC CK	120
3.8.4 EHO	124
3.8.5 SPECT	137

3.8.6 Histološka analiza	141
3.8.7 MACCE	152
3.9 Regresiona analiza	157
4. DISKUSIJA	162
4.1 Dizajn studije	162
4.2 Aspiracija tromba	164
4.3 Koronarna fiziologija	164
4.4 Primarni cilj	164
4.5 Sekundarni ciljevi	168
4.5.1 MBG	168
4.5.2 EKG	170
4.5.3 Enzimski procenjena veli ina infarkta	171
4.5.4 Laboratorijski nalazi	173
4.5.5 EHO	173
4.5.6 SPECT	177
4.5.7 MACCE	177
4.5.8 Histološka analiza	179
4.5.9 Klini ke, angiografske i proceduralne karakteristike bolesnika	181
4.5 Ograni enja studije	183
5. ZAKLJU AK	185
6. LITERATURA	189

7. SPISAK SKRA ENICA	208
8. BIOGRAFIJA AUTORA	210

1. UVOD:

1.1 Patofiziologija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) je najčešće posledica kompletne i produžene okluzije epikardne koronarne arterije koja je izazvana formiranjem tromba na mestu ruptуре ili fisure aterosklerotičnog plaka (1, 2). Fisura ili erozija aterosklerotičnog plaka je češća kod mladih osoba i kod žena, ali sa podjednako u estaloš u dovodi do potpune okluzije koronarne arterije i pojave STEMI kao i ruptura plaka. Najčešći supstrat za STEMI je vulnerabilni plak, odnosno fibroaterom sa tankom fibroznom kapom (TCFA).

Optička koherentna tomografija (OCT) je omogućila ispitivanje morfoloških karakteristika rupturisanog plaka odnosno erozije plaka i superponiranog tromba kod bolesnika sa STEMI u *in vivo* uslovima. Ranije ispitivanja sa intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) i virtuelnom histologijom (VH) su bila ograničena zbog male aksijalne rezolucije, nedovoljne za detekciju erozije plaka ili merenje debljine fibrozne kape i kavana rupturisanog plaka. Trodimenzionalna IVUS rekonstrukcija uzdužnog preseka ciljane lezije je pokazala da je proksimalna lokalizacija rupturisanog plaka povezana sa češćom pojavom potpune okluzije IRA (TIMI 0) i pojavom STEMI (53). Ruptura plaka proksimalno od mesta najvećeg suženja je nezavisan prediktor za STEMI. Treba uzeti u obzir, kao ograničena metoda, malu penetrantnost IVUS katetra kroz ciljnu leziju i Dotter-ov efekat IVUS katetera (povećanje minimalne luminalne površine ciljane lezije). Ispitivanja pomoću OCT su pokazala da kod bolesnika sa STEMI rupturisan plak ima longitudinalne karakteristike: češća je proksimalna lokalizacija (64% vs. 35%) rupturisanog plaka (proksimalno u odnosu na mesto najvećeg suženja lumena na mestu lezije), ređa distalna lokalizacija (11% vs. 39%) i podjednako u estala lokalizacija rupturisanog plaka na mestu najmanje površine (25% vs. 26%) poprečnog preseka lumena (CSA) kao i kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). Bolesnici sa STEMI izdvajaju se po još nekim poprečnim morfološkim karakteristikama plaka: fibrozna kapa je tanja (55 vs. 109 μm), maksimalna površina CSA šupljine rupturisanog plaka je veća (2,52 vs. 1,67 mm^2), češći je mekši, lipidni plak, češće je prisustvo tromba (100% vs. 65%) i to crvenog tromba (78% vs. 27%) (48). Najveći prediktor pojave STEMI od navedenih OCT varijabli je površina CSA šupljine rupturisanog plaka (AUC 0,72) (48). Vredi pomenuti ograničena morfološke analize rupturisanog ili erodiranog plaka i tromba pomoću OCT-a. Prvo, sama aspiracija tromba

pomo u aspiracionog katetera, koji je relativno glomazan instrument, umanjuje sveobuhvatnu analizu tromba, a Dotter-ovim efektom može da izmeni i morfologiju rupturisanog plaka. Pri aspiraciji tromba stvara se vakuum koji može da poremeti morfologiju plaka tako da OCT-om nije na eno nekroti no jezgro unutar plaka nego samo šupljina (cavum) rupturisanog plaka, koja nije vi ena u patološkim studijama (50, 51). Potencijalna korelacija izme u aspiriranog materijala i OCT nalaza rupturisanog plaka nije analizirana. Ipak, najve e ograni enje OCT-a je njegova kratkovidost. U obolelim delovima arterije, prakti no je nemogu e identifikovati spoljašnju elasti nu membranu. Ne može se meriti ni apsolutno ni relativno površina lipidnog pula, ukupna veli ina plaka, remodelovanja arterije ili veli ina tromba. Osim toga, crveni tromb apsorbuje svetlost i smanjuje evaluaciju distalnih struktura OCT-om.

Koronarna angioskopija je omogu ila detekciju nekih karakteristika plaka i tromba kod STEMI bolesnika. Aterosklerotni plakovi kod bolesnika sa svim oblicima akutnog koronarnog sindroma su kompleksni i žuti. Trombi kod STEMI bolesnika su uglavnom crveni i okluzivni, dok su kod nestabilne angine sivkasto beli i retko okluzivni (49).

Klasi ni patološki nalaz kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom je ruptura ili erozija plaka sa superponiranim trombom (50, 51). Fibrozna kapa je najtanja na mestu rupture, a tu se nalaze i nakupnine makrofaga i T limfocita. Mesto rupture je eš e na krajevima fibrozne kape. Nema razlika u patološkim karakteristikama izme u plakova kod bolesnika sa STEMI i NSTEMI. Mesto rupture plaka je uglavnom na mestu najve eg suženja ili neposredno distalno od njega (52). Na mestu rupture plaka nalazi se beli tromb sastavljen od trombocita na koji se proksimalno nadovezuje propagiraju i crveni tromb, sastavljen od trombocita (52). Ve ina patoloških studija je ra ena na popre nim presecima koronarne arterije, re e je ra ena longitudinalna rekonstrukcija koja predstavlja izazov za patologe.

1.2 Patologija nekroze miokarda

Nakon opstrukcije koronarne arterije i smanjene miokardne perfuzije nastaju patološke promene u infarktnom podru ju miokarda koje su prikazane u Tabeli. U prvih 30 min nakon opstrukcije koronarne arterije ne vide se makroskopske ni mikroskopske promene u miokardu. Jedino na elektronskoj mikroskopiji su vidljive promene: relaksacija miofibrila, gubitak glikogena i otk mitohondrija. Ove promene su reverzibilne.

Tabela 1. Redosled makro i mikroskopskih promena tokom nekroze miokarda. Izvor: Table 11-2 in: Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition.

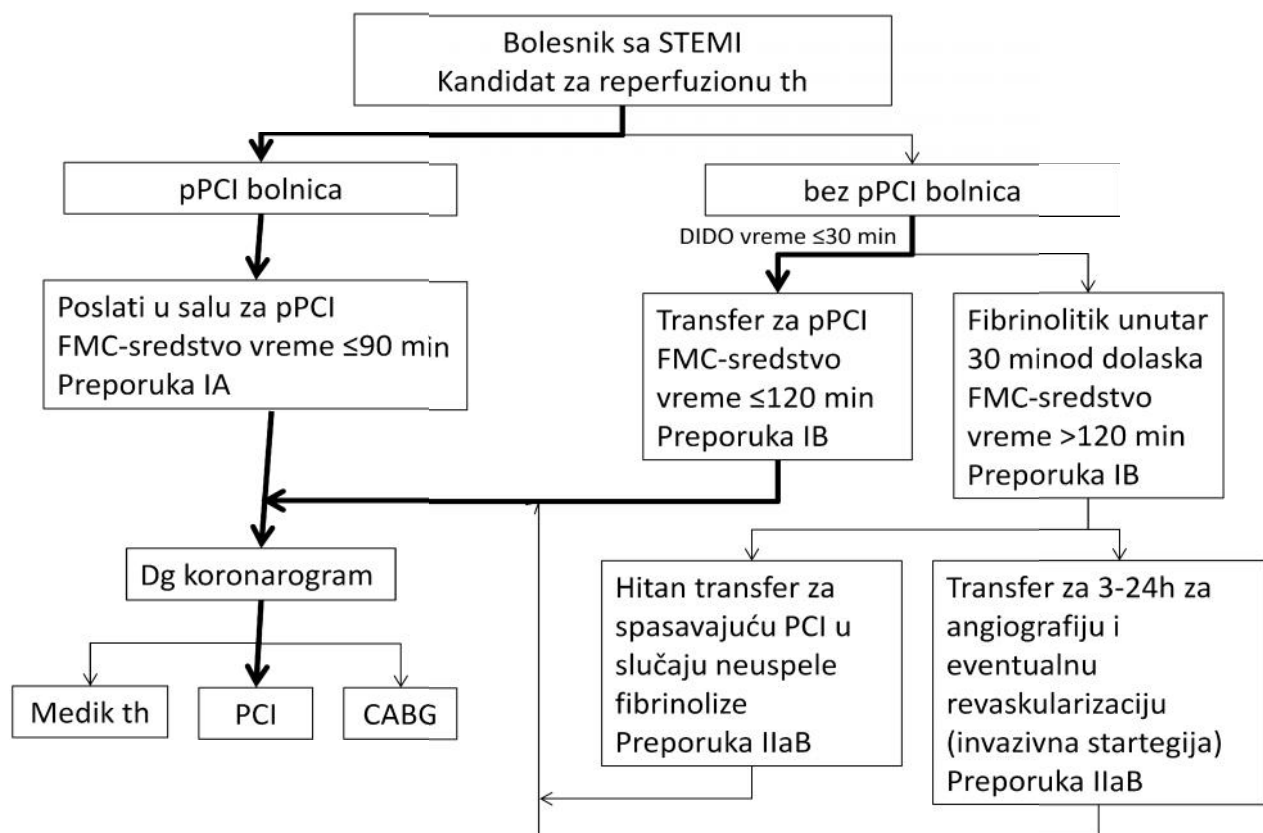
Vreme	Makroskopske promene	Mikroskopske promene (svetlosni mikroskop)
0-30 min	bez promena	bez promena
30 min-4 sata	bez promena	deplecija glikogena moguće talasanja vlakana na ivici
4-12 sati	ponekad tamne šare	početak koagulacione nekroze edem krvarenje
12-24 sata	tamne šare	koagulaciona nekroza kariopiknoza (ireverzibilna kondenzacija hromatina) hipereozinofilija miocita nekroza kontraktilne trake na ivicama početak infiltracije neutrofila
1-3 dana	centar infarkta postaje žut	nastavak koagulacione nekroze gubitak nukleusa i strijacija povećana infiltracija neutrofila u intersticijumu
3-7 dana	hiperemija na ivicama razmekšavanje žutog centra	početak dezintegracije mrtvih mišinih vlakana nekroza neutrofila početak uklanjanja mrtvih celija pomoću makrofaga na ivici
7-10 dana	maksimalno mekan i žut centar crvene ivice	povećana fagocitoza mrtvih celija na ivici početak formiranja granulacionog tkiva na ivicama
10-34 dana	crveno sive i udubljene ivice	zrelo granulaciono tkivo sa kolagenom tip I
2-8 nedelja	sivo-belo granulaciono tkivo	povećano taloženje kolagena smanjena celularnost
>2 meseca	kompletan ožiljak	formiran gust kolagen ožiljak

Područje je nekroze postaje uo ljivo posle 2-3 sata bojenjem sa trifeniltetrazolijum hloridom: o uvan miokard se boji cigla bojom, a nekroti an miokard ostaje bleđ. Ovo bojenje je posledica curenja dehidrogenaze kroz ošte enu membranu kardiocita. Tamo gde je dehidrogenaza aktivna miokard e biti cigla boje, a tamo gde je nema, miokard je neobojen, bleđ. Kada je ožiljak kompletno formiran, nema metode kojom može da se odredi njegova starost. Ožiljak star 4 meseca izgleda identi no kao i ožiljak star 10 godina (54).

1.3 Klini ke preporuke za primarnu PCI

STEMI ine 25-40% svih infarkta miokarda. Intrahospitalni mortalitet je 5-6% i jednogodišnji 7-18% (55). Klini ke studije esto ograni avaju uklju ivanje starijih bolesnika. Stairiji bolesnici esto predstavljaju izazov za postavljanje dijagnoze STEMI, vremenski intervali mogu biti produženi, eš e su relativne i apsolutne kontraindikacije za metode le enja koje su efikasne za ostale bolesnike. Kod starijih je ve i rizik od krvarenja pri primeni antiagregacionih lekova i manja je bubrežna funkcija zbog ega treba pažljivo dozirati lekove. Naj eš i razlog za odustajanje od reperfuzione terapije kod onih koji nemaju kontraindikacije, je starost. Žene ine oko 30% STEMI populacije. Žene imaju duže vremenske intervale od po etka bola do intervencije (“patient delay” i “door-to-device time”). U SAD, 23% bolesnika sa STEMI imaju diabetes melitus. Bolesnici sa dijabetesom imaju ve i intrahospitalni i dugoro ni mortalitet nakon STEMI. Kod dijabeti ara, i hiperglikemija i hipoglikemija su udruženi sa lošim klini kim ishodom. Hiperglikemija na prijemu je prediktor lošeg ishoda kod nedijabeti ara. Dijabeti ari eš e imaju smanjenu miokardnu perfuziju nakon uspostavljanja protoka kroz IRA (“no-eflow” fenomen). Bolesnici sa hroni nom bubrežnom insuficijencijom re e dobijaju optimalnu reperfuzinu terapiju. Kod STEMI bolesnika na dijalizi, 30% ne dobije aspirin. Bolesnici na dijalizi imaju intrahospitalni mortalitet 21%. Procena rizika bolesnika sa STEMI je kontinuiran proces koji se ponavlja tokom hospitalnog le enja i na otpustu. Koriste se dva skora za procenu rizika bolesnika sa STEMI: the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score je razvijen specifi no za bolesnike sa STEMI (<http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-stemi>), dok GRACE model (http://www.outcomes-massmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html) predvi a intrahospitalni i 6-mese ni mortalitet kod širokog spektra bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, uklju uju i i one sa STEMI ili NSTEMI.

Bolesni ko kašnjenje (“patient delay”) je produženo kod žena i kod starijih bolesnika sa STEMI. U poslednjoj deceniji malo je uinjeno na skra enju ovog vremenskog intervala. Razlozi za bolesni ko kašnjenje su izostanak tipih, jakih bolova u grudima (30% STEMI bolesnika), pretpostavka bolesnika da e tegobe same prestatii da nisu ozbiljne, pripisivanje tegoba drugim stanjima, oklevanje da se uznemiravaju drugi dok ne postanu stvarno bolesni, nedostatak znanja o važnosti brze akcije i zvanja Službe hitne pomo i (SHP) i pokušaj samole enja sa prepisanim i neprepisanim lekovima. Preporu uje se da se pri pojavi tegoba sumnjivih na STEMI sažva e aspirin, uzme Ntg ukoliko je ranije bio prepisan, i ako se tegobe za 5 min ne smanjuju, pozove SHP. SHP dovodi bolesnika sa STEMI u bolnicu sa ili bez pPCI (Slika 1).



Slika 1. Reperfuziona terapija kod bolesnika sa STEMI. Zadebljane strelice oznaavaju strategiju kojoj se daje prednost. Kod kardiogenog šoka i akutne sr ane insuficijencije, bolesnik se šalje na dijagnostički koronarogram bez obzira na vreme proteklo od početka bola. DIDO, vreme od ulaska do izlaska iz bolnice bez pPCI (door in-door out). Prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425

Preporuka je da isključivo SHP dovodi bolesnika sa STEMI u bolnicu sa ili bez pPCI, ali se to u SAD, na primer, ostvaruje u samo 60% slučajeva iako je 98% populacije pokriveno sa telefonskim brojem za SHP. Predlaže se da svaka zajednica razvija svoj sistem za negu, reperfuzionu terapiju i hitan transport bolesnika sa STEMI. Taj sistem podrazumeva stalnu procenu i povećanje kvaliteta rada SHP i bolnica sa ili bez pPCI. Klasu I imaju sledeće preporuke:

- 12-odvodni EKG radi SHP na mestu prvog medicinskog kontakta (FMC) kod bolesnika sumnjivog na STEMI (nivo dokaza B).
- reperfuziona terapija je indikovana kod svih STEMI bolesnika sa tegobama unutar prethodnih 12 sati (nivo dokaza A)
- pPCI je predloženi metod reperfuzije kada je izvode iskusni operateri na vreme (nivo dokaza A)
- transfer direktno u pPCI bolnicu ako je FMC-sredstvo vreme ≤ 90 min (nivo dokaza B)
- transfer u pPCI bolnicu ako je FMC-sredstvo < 120 min (nivo dokaza B)
- dati fibrinolitik ako je FMC-sredstvo > 120 min (nivo dokaza B)
- kada je fibrinolitik izabran kao primarna reperfuziona strategija, onda ga treba dati unutra 30 min od dolaska u bolnicu (nivo dokaza B).
- reperfuziona terapija je indikovana kod bolesnika sa STEMI i 12-24 sata od početka tegoba ako ima kliničkih i/ili EKG dokaza ishemije koja i dalje traje (IIaB).

Odlaganje zdravstvene službe (“system delay”) je udruženo sa povećanim mortalitetom i morbiditetom (56-59). Svi naponi zdravstvene službe usmereni su na skraćivanje ukupnog vremena ishemije (total ischemic time) koje je osnovna determinanta kliničkog ishoda (60). Osnovni princip u lečenju STEMI bolesnika je da je “adekvatna i pravovremena primena nekog oblika reperfuzione terapije je važnija od izbora terapije”. Svako odlaganje reperfuzione terapije nakon dolaska u bolnicu, udruženo je sa povećanim rizikom od intrahospitalnog mortaliteta, na

nelinearan na in (61). STEMI bolesnik može da privatnim prevozom stigne u pPCI bolnicu i tada je sva pažnja usmerena na skraćivanje door-to-device vremena. Ako je bolesnik zvaao SHP, direktna briga po njega sa FMC- vreme u koje je SHP stigla do bolesnika. SHP radi prehospitalski EKG, postavlja dijagnozu STEMI, aktivira sistem i odlučuje u koju bolnicu će da transportuje bolesnika, sa ili bez pPCI. Treba napraviti lokalne protokole za direktan transport u salu za kateterizaciju bolnice sa pPCI (zaobilaze i interni prijem) koji ne zahtevaju hitnu stabilizaciju nakon dolaska u bolnicu. Na ovaj način broj lažno pozitivnih bolesnika sa STEMI je povećan (15%), ali je prihvatljiv obzirom na pravovremeno lečenje i druge STEMI bolesnika. Za bolesnike koji stignu ili su transportovani pomoću SHP u bolnicu bez pPCI, postoji dilema koji tip reperfuzione terapije primeniti. Kada se bira tip reperfuzione terapije, kod bolesnika koji je primljen u bolnicu za pPCI, pPCI se mora započeti unutar 90 minuta. Ako je bolesnik sa STEMI primljen u bolnicu bez pPCI, uradi se brza procena: 1) vreme od početka simptoma, 2) rizik od komplikacija od STEMI, 3) rizik od krvarenja od fibrinolize, 4) prisustvo kardiogenog šoka ili akutne srčane insuficijencije, i 5) vreme neophodno za transport do bolnice za pPCI. Iako i kada je vreme transporta kratko, može se dati prednost fibrinolitičkoj terapiji u odnosu na bilo koje odlaganje pPCI kod bolesnika koji su primljeni unutar 1-2 sata od početka bola (60-62). Nekoliko studija je ukazalo na korist od transfera bolesnika sa STEMI iz bolnice bez pPCI u bolnicu sa pPCI (63,64), ali u mnogim slučajevima transfer je produžen (65). U analizi Nacionalnog registra SAD pokazano je da je samo 10% transportovanih bolesnika imalo "first-door-to-device" vreme od 90 min, a da je mediana bila 149 min (65). Ovo vreme u DANAMI-2 (Danish Multicenter Randomized Study on Thrombolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) studiji je iznosilo 110 min (64), a korist od transfera u pPCI bolnicu ogledala se u manjem broju reinfarkta u odnosu na STEMI bolesnike lečene fibrinolizom. Ukoliko je vreme za transfer bolesnika veće od 120 min mereći od FMC, onda pPCI nema više prednosti u odnosu na fibrinolizu u pogledu intrahospitalnog mortaliteta (59). Kašnjenje preko 120 min od FMC je imala polovina bolesnika u analizi Nacionalnog registra. Preporučuje se fibrinoliza unutar 30 min od prijema u bolnicu bez pPCI (first door arrival) ukoliko predviđeno vreme transfera bolesnika prelazi 120 min od FMC (FMC-device vreme). Preporučeno vreme od dolaska u do izlaska iz bolnice bez pPCI (door in-door out) od 30 min je postignuto u 11% bolesnika u analizi Nacionalnog registra i bilo udruženo sa manjim intrahospitalnim mortalitetom. Medijana ovog vremena je iznosila 68 min (IQR 43-120 min) (66). Najbolji

kandidati za hitan interhospitalni transfer za pPCI bez fibrinolize su bolesnici koji imaju kardiogeni šok, visoko rizi ni, imaju visok rizik od krvarenja pri davanju fibrinolitika, i oni kod kojih je prošlo >3 sata od početka simptoma i koji imaju kratko vreme transfera. Najbolji kandidati za inicijalnu fibrinolitičku terapiju su bolesnici sa malim rizikom od krvarenja koji su došli u bolnicu bez pPCI, unutar 2 sata od početka simptoma, i koji imaju dug transfer do bolnice sa pPCI.

Strategije za skraćivanje vremena door-to-device. Vremenski interval “od vrata do balona” (door-to-balloon, D2B) obuhvata 3 ključne komponente: vrata-EKG (door-to-ECG time), EKG-sala za kateterizacije (ECG-to-catheterization laboratory time) i sala-sredstvo vreme (laboratory arrival-to-device time). Sva tri intervala se razlikuju među ustanovama. Procenjuje se da 90% bolesnika koji nemaju medicinskih razloga za kašnjenje, imaju D2B vreme 90 min. Nekoliko stavki treba uraditi da bi se skratilo vreme D2B (Tabela 2).

Tabela 2. Preporuke za skraćivanje vremena D2B.

Preporuke za skraćivanje vremena D2B:

Prehospitalni EKG za dijagnozu STEMI se koristi za aktivaciju tima za pPCI dok se bolesnik transportuje u bolnicu za pPCI.

Lekar iz SHP aktivira tim za pPCI.

Jedan poziv centralnom operateru koji prima sve pozive aktivira tim za pPCI

Cilj je da tim za pPCI stigne u salu za kateterizacije unutar 20 min od poziva.

Povratna informacija i analiza podataka o vremenskim intervalima se daju na uvid članovima tima za pPCI.

Prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Postignuto je značajno smanjenje D2B vremena: sa 96 min na 44 min mediana tako da je procenat bolesnika sa D2B >90 min porastao sa 44% u 2005. godini na 91% u 2010. godini. Ipak,

i pored značajnog smanjenja D2B vremena, nema dokaza da je ono dovelo i do smanjenog mortaliteta (67).

Tabela 3. Primarna PCI kod bolesnika sa STEMI koji su primljeni u bolnicu za pPCI.

Preporuke za primarnu PCI u STEMI:	klasa	nivo dokaza
simptomi ishemije traju <12 sati.	I	A
simptomi ishemije traju <12 sati i postoje kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju bez obzira na odlaganje od FMC	I	B
kardiogeni šok ili akutna srčana insuficijencija bez obzira na odlaganje od početka infarkta	I	B
dokaz ishemije koja traje 12-24 sata posle početka simptoma	IIa	B
PCI neinfarktne arterije tokom primarne PCI kod bolesnika koji su hemodinamski stabilni	III	B

FMC="first medical kontakt", prvi medicinski kontakt. Modifikovano prema O'Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

U poređenju sa fibrinolitičkom terapijom, pPCI dovodi do većeg otvorenosti IRA, većeg normalnog (TIMI 3) protoka, i većih komplikacija na mestu punkcije i ređe rekurentne ishemije, reinfarkta, hitne ponovne revaskularizacije miokarda, intrakranijalne hemoragije (ICH) i smrtnog ishoda (70). U ovoj studiji pPCI je rađena kod bolesnika sa simptomima ishemije <12 sati (Tabela 3). Takođe, PCI neinfarktne arterije nije rađena u istom aktu kod hemodinamski stabilnih bolesnika (Tabela 3). Od značaja je da pPCI ima najveći efekat na preživljavanje kod visokorizičnih bolesnika. Ishod pPCI je slabiji kada je vreme do pPCI produženo, kod bolnica sa malim brojem pPCI i operatera sa malim brojem pPCI. Kod bolesnika sa kardiogenim šokom zbog srčane insuficijencije, PCI tesne stenoze velike neinfarktne arterije može da popravi hemodinamsku nestabilnost i treba da se razmotri tokom pPCI. Kod većine bolesnika, odložena

PCI neinfarktne arterije je indikovana kliničkim događajima ili rezultatima sa neinvazivnih testova (68,69).

Preporuke za aspiracionu trombektomiju. Manuelna aspiracija tromba ima klasu IIa i nivo dokaza B prema preporukama ACC/AHA/SCAI. Dve su randomizovane studije (71,72) do sada pokazale da manuelna aspiracija tromba tokom pPCI povećava perfuziju miokarda, smanjuje smrtnost i neželjene kliničke događaje. Veličina infarkta nije smanjena manuelnom aspiracijom tromba u studiji INFUSE-AMI (Intracoronary Abciximab Infusion and Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) kod bolesnika sa STEMI anteriorne lokalizacije (73). Studija nije imala statističku snagu da detektuje razlike u kliničkom ishodu.

Preporuke za upotrebu stentova u pPCI. Koronarni stentovi se koriste rutinski tokom pPCI. U poređenju sa balon angioplastikom, implantacija BMS tokom pPCI smanjuje rizik od revaskularizacije ciljne lezije (TLR) i ciljnog suda (TVR) i verovatno rizik od reinfarkta, ali ne smanjuje mortalitet (74). U poređenju sa BMS, implantacija DES smanjuje učestalost restenoze i reintervencije, ali ne smanjuje učestalost smrtnog ishoda ili reinfarkta. Ono što je važno, implantacija DES tokom pPCI, a posebno implantacija DES treće generacije, ne povećava rizik od rane ili kasne tromboze stenta (75,76). DES bi trebalo da se izbegava u slučaju finansijskih prepreka kod bolesnika, povećanog rizika za krvarenje, potrebe za hirurškom procedurom u narednih godinu dana ili indikacije za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju (Tabela 4).

Tabela 4. Preporuke za primenu stentova u pPCI.

Preporuke za upotrebu stentova u pPCI:	klasa	nivo dokaza
implantacija BMS ili DES je korisna u pPCI	I	A
BMS se koriste kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja, kod onih koji ne mogu da uzimaju dvostruku antiagregacionu terapiju i kod onih kojima u narednih godinu dana predstoji hirurška operacija.	I	C
DES ne treba da se koriste kod bolesnika koji ne mogu da	III	C

uzimaju produženu dvostruku antiagregacionu terapiju zbog povećanog rizika od tromboze stenta pri prekidu jednog ili oba antiagregaciona leka

BMS=obi an metalni stent (“bare metal stent”), DES=stent sa lekom (“drug eluting stent”). Modifikovano prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Preporuke za dodatnu antitrombocitnu terapiju za pPCI. Minimalna efikasna doza aspirina u pPCI nije poznata, ali se empirijski preporučuje 325 mg kao inicijalna doza koju treba dati što pre i doza održavanja od 81 mg. Inicijalno se daje 600 mg klopidogrela (19) i doza održavanja je 75 mg (Tabela 5). Antiagregacioni efekat klopidogrela varira u zavisnosti od bolesnikovog fenotipa (gojaznost, diabetes mellitus), crevni *ABCB 1* polimorfizam, hepatski *CYP450* enzimski sistemski polimorfizam (predominantno *CYP 2C19**2), i lekovi koji interferiraju sa klopidogrelom, smanjuju njegovu biotransformaciju i raspoloživost aktivnog metabolita. Oko 25% do 30% svih bolesnika mogu imati smanjenu funkciju *CYP2C19* alela.

Tabela 5. Dodatna farmakološka terapija u pPCI.

Antiagregaciona terapija u pPCI:	klasa	nivo dokaza
<hr/>		
Aspirin		
inicijalna doza aspirina 162-325 mg	I	B
doza održavanja aspirina 81-162 mg	I	A
P2Y12 inhibitori		
inicijalna doza		
klopidogrel, 600 mg što pre ili u vreme pPCI	I	B
prasugrel, 60 mg što pre ili u vreme pPCI	I	B
tikagrelol, 180 mg što pre ili u vreme pPCI	I	B

doza održavanja i trajanje terapije (1 godina za BMS/DES)

klopidogrel, 75 mg dnevno	I	B
prasugrel, 10 mg dnevno (izbegavati kod prethodnog šloga)	I	B
tikagrelol, 90 mg 2 puta dnevno	I	B

Inhibitori GP receptora IIb/IIIa

abciximab, 0.25-mg/kg IV bolus, onda 0.125 mcg/kg/min (maximum 10 mcg/min)	IIa	A
tirofiban, (velika doza): 25-mcg/kg IV bolus, onda 0.15 mcg/kg/min (50% za ClCr<30 ml/min)	IIa	B
eptifibatid, (double bolus): 180-mcg/kg IV bolus, onda 2 mcg/kg/min; drugi bolus 180-mcg/kg 10 min posle prvog izbegavati kod bolesnika na hemodijalizi (50% za ClCr<50 ml/min)	IIa	B

Pre sale IV primena inhibitora GP receptora IIb/IIIa

IIb B

Intrakoronarna primena abciximab 0.25-mg/kg bolus

IIb B

Antikoagulantna terapija

UFH:

Sa planiranim inhibitorom GP receptora IIb/IIIa: 50 do 70 U/kg
iv bolus da se postigne terapijski ACT (200-250 s)

I C

Kada se inhibitor GP receptora IIb/IIIa ne planira: 70 to 100 U/kg
bolus da se postigne terapijski ACT (250-300 s)

I C

ACT- aktivirano vreme koagulacije, BMS- metalni stent, DES- stent sa osloba aju im lekom, GP- glikoproteinski, UFH- nefrakcionisani heparin. Prilago eno prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Prasugrel postiže veći i stepen inhibicije trombocita nego klopido­gre­l. Bolesnici sa STEMI koji su le­ni prasugrelom imali su manju u­estalost kompozitnog primarnog cilja na 30 dana nego bolesnici sa klopido­gre­lom. Ova razlika je perzistirala 15 meseci. Tromboza stenta je re­a na 30 dana kod bolesnika le­nih prasugrelom. Ipak, treba re­i da je inicijalna doza klopido­gre­la bila 300 mg ime se može objasniti manji stepen inhibicije trombocita u grupi bolesnika sa klopido­gre­lom (77,79). Korist od primene prasugrela u odnosu na klopido­gre­l kod bolesnika sa STEMI mora se posmatrati u svetlu pove­anog rizika od krvarenja. Prasugrel ne treba davati kod bolesnika sa prethodnim šlogom ili tranzitornim ishemijskim atakom (TIA), nije pokazana njegova korist kod starijih od 75 godina ili kod lakših od 60 kg (77). Najbolji kandidati za prasugrel su mlade osobe sa velikim STEMI, dijabeti­ari, sa malim rizikom od krvarenja i malim rizikom od hirurgije u narednih godinu dana.

Tikagrelor je reverzibilni, netienopiridinski antagonist receptora P2Y₁₂ koji ne zahteva metaboli­ku konverziju u aktivni lek. Studija PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) je poredila tikagrelor (180 mg inicijalna doza, 90 mg dvaput dnevno) sa klopido­gre­lom (inicijalna doza 300 – 600 mg, 75 mg dnevno) za prevenciju kardiovaskularnih doga­aja u 18 624 bolesnika sa ACS, od kojih je 35% imalo STEMI. Nalazi kod 7544 bolesnika sa STEMI koji su le­ni sa pPCI su konzistenti sa ukupnim rezultatima studije. U grupi sa pPCI smanjena je u­estalost tromboze stenta i ukupna smrtnost, dok je zabeležen porast šloga i intracerebralnog hematoma (ICH) u grupi sa tikagrelolom (78).

Dvostruka antiagregaciona terapija (DAPT) nakon ugradnje BMS ili DES bi trebalo da traje godinu dana. Me­utim, ona može da traje i kra­e ukoliko rizik od krvarenja prevazilazi korist od ove terapije. Saopštena je pove­ana u­estalost ICH posebno kod bolesnika sa prethodnim šlogom koji su le­ni prasugrelom (78).

Dokaz koji podržava intravensku primenu inhibitora GP receptora IIb/IIIa kod bolesnika sa STEMI je uspostavljen u vreme pre oralne DAPT. Nekoliko studija je pokazalo da “upstream” primena inhibitora GP receptora IIb/IIIa pre pPCI u uslovima DAPT sa UFH ili bivalirudinom nema prednost u odnosu na njihovu primenu tokom pPCI (Tabela 5). Upotreba inhibitora GP receptora IIb/IIIa tokom pPCI se zasniva na individualnoj proceni bolesnika, obi­no kod velikih intrakoronarnih tromba ili kod suboptimalne inhibicije receptora P2Y₁₂ (80). Studije o intrakoronarnoj primeni inhibitora GP receptora IIb/IIIa tokom pPCI su pokazale mešovite

rezultate za različite surogate i kombinovane kliničke događaje. Primena intrakoronarnog abciximab-a može biti opravdana u izabranim slučajevima (Tabela 5). Nefrakcionisani heparin se daje intravenski u dozi koja zavisi od toga da li se planira upotreba inhibitora GP receptora IIb/IIIa. Standardna doza je 70-100 U/kg ako se ne planira primena inhibitora GP receptora IIb/IIIa, a ako se planira daje se doza od 50-70 U/Kg. Ako je bolesnik pod povećanim rizikom za krvarenje, onda se predlaže upotreba bivalirudina umesto UFH i inhibitora GP receptora IIb/IIIa. Intravenska titracija UFH do terapijskog ACT-a je uspostavljena i dobro proverena strategija za antikoagulantnu terapiju tokom pPCI. Studija ATOLL (Acute STEMI Treated with Primary PCI and IV Enoxaparin or UFH to Lower Ischemic and Bleeding Events at Short- and Long-term Follow-up) koja je poredila intravenski enoksaparin sa UFH za pPCI nije uspela da dostigne primarni, kompozitni cilj (81).

Preporuke za PCI neinfarktne arterije pre otpusta iz bolnice (Tabela 6). Vušesudovna koronarna bolest je prisutna u 40% do 65% bolesnika sa STEMI koji idu na pPCI i udružena je sa lošom prognozom. Studije odložene (“staged”) PCI neinfarktne arterije su nerandomizovane sa različitim vremenima izvođenja PCI i trajanjem perioda praćenja bolesnika. I pored tih razlika, uoči se jasan trend prema manjoj učestalosti neželjenog ishoda kada je pPCI ograničena na PCI IRA i PCI neinfarktne arterijekoja se uradi kasnije (82). Najveća opservaciona studija je poredila bolesnike koji idu na odloženu PCI unutar 60 dana od pPCI sa uparenim bolesnicima koji su imali PCI samo ciljne lezije. Višesudovna PCI je bila udružena sa manjim jednogodišnjim mortalitetom (1.3% vs 3.3%; $P=0.04$) (83). Jedna studija je ukazala na to da merenje frakcione rezerve protoka (FFR) u neinfarktnoj arteriji može biti korisno za procenu hemodinamskog značajaja potencijalne ciljne lezije u neinfarktnoj arteriji (84) (Tabela 6).

Tabela 6. Preporuke za lečenje stenoza na neinfarktnoj arteriji.

Preporuke za PCI neinfarktne arterije pre otpusta	klasa	nivo dokaza
PCI neinfarktne arterije je indikovana u vreme odvojeno od pPCI ako postoje spontani simptomi ishemije miokarda	I	C
PCI neinfarktne arterije se može uraditi u vreme odvojeno od pPCI sa umerenim ili visokim rizikom nalazima na	IIa	B

neinvazivnim testovima

Prilago eno prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

CABG ima ograni enu ulogu u akutnoj fazi STEMI osim u slu aju kardiogenog šoka (Tabela 7). CABG može biti indikovano u slu aju neuspele PCI, kada koronarna anatomija nije pogodna za PCI, i u vreme hirurškog zbrinjavanja mehani kog defekta kao što je komorski septum, papilarni miši ili ruptura slobodnog zida. Raniji radovi su ukazivali na pove an mortalitet kada se CABG izvede rano posle STEMI, što je bilo povezano sa pove anjem ishemije miokarda zbog kardiopulmonalnog bypass-a, klemovanja aorte, i kardioplegije sa ekspanzijom infarkta. Ipak, savremena operativna tehnika, kao što je on-pump hirurgija na kucaju em srcu, off-pump tehnike ili pomo na privremena mehani ka sredstva za cirkulatornu podršku, mogu dovesti do pove anog preživljavanja nakon CABG u akutnoj, hospitalnoj fazi STEMI.

Tabela 7. Preporuke za CABG u akutnoj fazi STEMI.

Preporuke za CABG u akutnoj fazi STEMI	klasa	nivo dokaza
Hitan CABG je indikovano kod bolesnika sa STEMI i koronarnom anatomijom koja nije pogodna za pPCI i znacima ishemije miokarda, kardiogenim šokom ili teškom SI	I	B
CABG je indikovano u okviru hirurškog le enja mehani kih defekata	I	B

Prilago eno prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Ukoliko se izvodi hitan CABG kod bolesnika sa STEMI, aspirin se ne obustavlja (Tabela 8). Od 136 bolesnika u CLARITY-TIMI 28 koji su imali CABG unutar 5 dana od izlaganja

klopidogrelu, nije bilo razlike u učestalosti glavnih krvarenja na 30 dana praćenja između klopidogrel i placebo grupe (7.5% vs 7.2%, $P=1.00$) (85). U randomizovanoj studiji koja je ispitala efekat vremena prekida klopidogrela pre CABG, 3 grupe bolesnika su ispitane: klopidogrel nastavljen na dan CABG, klopidogrel prekinut 3 dana pre CABG i klopidogrel prekinut 5 dana pre CABG. Bolesnici u grupi koja je nastavila sa klopidogrelom imali su povećanu učestalost krvarenja i upotrebu produkata krvi, ali između grupa sa 3 odnosno 5 dana prekida terapije klopidogrelom postojala je slična, niska učestalost krvarenja i upotrebe produkata krvi koji podsećaju na vrednosti u istorijskim kontrolama (86). U retrospektivnoj analizi nerandomizovane podgrupe bolesnika u PLATO studiji, u kojoj je korišćeno nekoliko definicija krvarenja, nije bilo značajne razlike u krvarenju vezanom za CABG između bolesnika koji su uzimali tikagrelol odnosno klopidogrel, i takođe nije bilo razlike u učestalosti reoperacije (87). Za razliku od njih, kod nekoliko bolesnika sa STEMI u TRITON-TIMI 38 studiji koji su imali CABG tokom 15 meseci trajanja studije, učestalost TIMI glavnih ili minornih krvarenja posle CABG je značajno veća sa prasugrelom nego sa klopidogrelom (21.9% versus 4.1%; OR: 6.53; 95% CI: 1.78 to 23.94; $P=0.0032$) (87).

Tabela 8. Preporuke za antiagregacionu terapiju kod bolesnika kod kojih je indikovano hitno CABG u akutnoj fazi STEMI.

Preporuke za CABG u akutnoj fazi STEMI	klasa	nivo dokaza
Aspirin se ne obustavlja pre hitnog CABG	I	C
klopidogrel ili tikagrelol se obustavljaju najmanje 24 sata pre hitnog on-pump CABG	I	B
kratkodelujući i inhibitori GP receptora IIb/IIIa se obustavljaju najmanje 2-4 sata pre hitnog CABG	I	B
Abciximab se obustavlja najmanje 12 sati pre hitnog CABG	I	B

Modifikovano prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Sat vremena nakon završene pPCI i ura enog standardnog 12-odvodnog EKG, bolesnici su prevedeni u Koronarnu jedinicu Urgentnog centra gde su primili standardnu medikamentoznu terapiju prema važećim preporukama (89), prikazanim u Tabeli 9.

Tabela 9. Preporuke za medikamentoznu terapiju u akutnoj fazi STEMI.

Preporuke za rutinsku medikamentoznu terapiju	klasa	nivo dokaza
Beta blokatore treba dati per os unutar prva 24 sata kod bolesnika sa STEMI koji nemaju: znake SI, znake malog minutnog volumena, povećan rizik za kardiogeni šok, ili druge kontraindikacije za oralne beta blokatore (PR > 0.24 s, AV blok II ili III stepena, aktivna astma)	I	B
Beta blokatore treba nastaviti tokom i posle hospitalizacije kod svih bolesnika sa STEMI i bez kontraindikacija	I	B
Intravenske beta blokatore treba dati bolesnicima sa STEMI koji imaju hipertenziju ili ishemiju koja traje	IIa	B
ACE inhibitor treba dati unutar prva 24 sata kod svih bolesnika sa STEMI anteriorne lokalizacije, SI, ili EF < 0.40	I	A
ARB treba dati bolesnicima sa STEMI koji imaju indikacije za ACE inhibitore ali ih ne tolerišu	I	B
ACE inhibitori imaju smisla kod svih bolesnika sa STEMI koji nemaju kontraindikacije za njihovu primenu	IIa	A
Statine treba započeti ili nastaviti kod svih bolesnika sa STEMI koji nemaju kontraindikacije za njihovu primenu	I	B
OAK terapija sa antagonistom Vit K kod atrijalne fibrilacije ako je CHADS2 skor > 2, kod mehaničke valvule, venskog tromboembolizma ili hiperkoagulabilnog stanja	I	C

OAK terapija sa antagonistom Vit K kod postojanja

asimptomatskog muralnog tromba LK

Ila

C

Prilago eno prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Rana intravenska primena metoprolola uz oralnu terapiju metoprololom imala je neutralan efekat na kombinovani cilj studije (smrtni ishod, rekurentni IM ili sr ani zastoj). Postignuta je manja u estalost rekurentnog IM i VF u grupi sa metoprololom, ali je bilas i ve a u estalost kardiogenog šoka u grupi sa metoprololom, posebno 0 i 1. dana infarkta (90). Sekundarna prevencija beta blokatorima je indikovana kod svih bolesnika posle STEMI, posebno kod onih koji su imali SI, disfunkciju LK ili poreme aje ritma. Dužina sekundarne prevencije beta blokatorima posle nekomplikovanih STEMI je prema važe im preporukama 3 godine (91).

Oralna primena ACE inhibitora smanjuje u estalost fatalnih i nefatalnih komplikacija nakon STEMI (92, 93). Klini ka korist je najve a kod visoko rizi nih bolesnika (SI, disfunkcija LK, infakt anteriorne lokalizacije). ACE inhibitori se daju unutar prva 24 sata ako nema kontraindikacija za njihovu primenu (hipotenzija, šok, obostrana stenoza renalnih arterija ili podatak o pogoršanju bubrežne funkcije nakon primene ACE inhibitora ili blokatora AR, bubrežna slabost ili alergija na ove lekove).

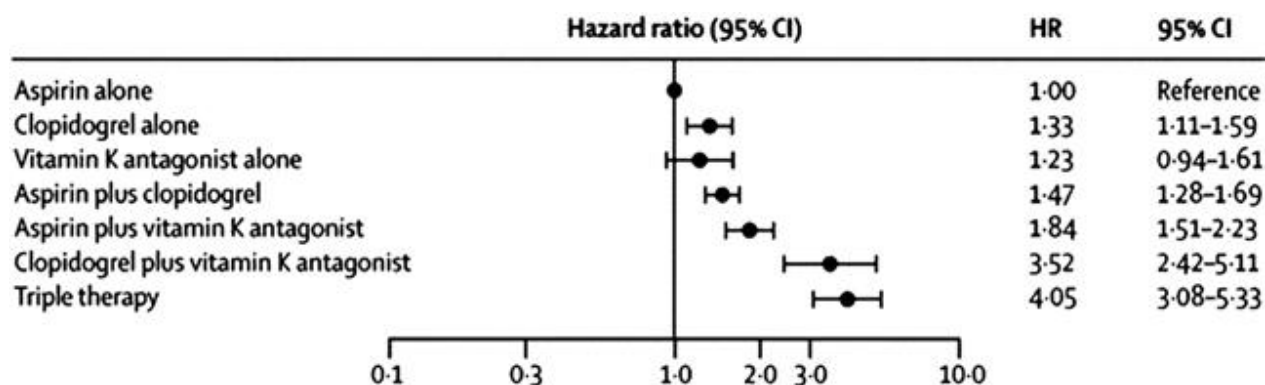
Statini smanjuju rizik od sr ane smrti, rekurentnog IM, šloga i potrebe za revaskularizacijom miokarda kod bolesnika stabilizovanih nakon ACS, uklju uju i i STEMI (94). Za sada jedino atorvastatin u visokoj dozi od 80 mg dnevno, smanjuje mortalitet i ishemijske doga aje kod bolesnika sa ACS (95). Terapija statinima je indikovana kod svoh bolesnika sa STEMI, a klini ka korist je zabeležena i kod onih koji su imali bazalni nivo LDL holesterola <3,9 mmol/L.

Iako nitrati mogu da smanje simptome i znake ishemije miokarda putem smanjenja punjenja leve komore (“preload”) i pove anjem koronarnog protoka, oni ne smanjuju ošte enje miokarda izazvano okluzijom koronarne arterije ukoliko nije izazvana spazmom. Intravenski nitroglicerina može biti koristan u slu aju da STEMI bolesnici imaju hipertenziju ili SI. Nitrati se ne smeju dati u slu aju hipotenzije, izražene bradikardije ili tahikardije, infarkta desne komore ili upotrebe

inhibitora fosfodiesteraze u poslednjih 24-48 sati. Nema indikacija za rutinsku upotrebu nitrata u konvalescentnoj fazi STEMI.

Tromboembolijske komplikacije i krvarenja. Meta-analiza randomizovanih studija koje su poredile varfarin plus aspirin versus samo aspirin kod bolesnika sa ACS pokazala je da ako je INR bio 2.0 do 3.0, kombinovana terapija je bila udružena sa manje glavnih neželjenih događaja na račun povećanja uestalosti glavnih krvarenja (96). Nijedna od ovih studija nije analizirala primarnu PCI, DAPT i varfarin. Trajanje OAKT može biti ograničeno na 3 meseca kod bolesnika sa rizikom od razvoja tromba LK (anteroapikalna akinezija ili diskinezija). Trajanje DAPT zavisi od tipa stenta ili je urađena samo primarna balon angioplastika. Ako je urađena POBA, DAPT može da traje 14 dana. Kod bolesnika koji su od ranije na OAKT, predlaže se implantacija BMS, a ne DES. Kada se koristi trostruka antitrombotična terapija, INR bi trebalo da bude između 2.0 i 2.5 iako za to ne postoje prospektivne studije.

Krvarenje koje komplikuje tok ACS, uključujući i STEMI, je nezavisno udruženo sa rekurentnim MI, šlogom i smrtnim ishodom. U udruženoj analizi 4 studije o ACS, rizik (adjusted hazard ratio, HR) za smrtni ishod unutar 30 dana kretao se od 1.6 za blago krvarenje do 10.6 za teška krvarenja (97). Faktori koji doprinose neželjenom ishodu STEMI bolesnika sa krvarenjem su komorbiditeti (98), prekid antitrombotične terapije zbog krvarenja, (99) i transfuzija krvi (100). Dodatni faktori rizika su vrsta antitrombotičnog ili antikoagulantnog leka u vreme pPCI, (101,102,103), broj antitrombotičnih lekova (104), njihova doza, trajanje terapije, prelazak sa niskomolekularnog na nefrakcionisani heparin, SI ili šok, diabetes mellitus, periferna arterijska bolest i prethodna upotreba varfarina. Ako je nakon pPCI neophodna trostruka antitrombotična terapija, rizik od krvarenja se višestruko povećava (Slika 2).



Slika 2. Rizik od krvarenja kod bolesnika na antiagregacionoj i antikoagulantnoj terapiji.

Prilagođeno prema Serensen et al. (104).

Velika krvarenja se javljaju u 2.8% od >40 000 bolesnika sa AIM u GRACE registru. (98). Bolesnici sa velikim krvarenjem imali veći mortalitet u bolnici nego oni koji nisu imali krvarenje (20.9% versus 5.6%; $P < 0.001$). Iako je anemija takođe faktor rizika za krvarenje, prag za transfuziju treba da bude visok (105). Ako nema ishemije, transfuzija se izbegava dok hemoglobin ne dostigne nivo < 8 mg/dL. Optimalan nivo hemoglobina kod bolesnika koji je primio transfuziju nije poznat, ali bi broj jedinica koje je primio trebalo da bude minimalan (100,105).

Uestalost intracerebralnog hematoma (ICH) je 0,6% kod bolesnika lečenih trombolizom, dok je smrtnost 65% (106). Glavni faktori rizika za ICH su stariji uzrast, ženski pol, mala telesna masa (< 70 kg za žene i < 80 kg za muškarce), prethodni šlog i hipertenzija na prijemu (> 160 mm Hg sistolni KP). Kada se posumnja na ICH, sva antitrombocitna i antikoagulantna terapija se prekida i traži hitna konzultacija neurologa i neurohirurga. Razmotriti upotrebu protamina, sveže smrznute plazme, koncentrat protrombinskog kompleksa, aktivirani faktor VII i trombocite.

Krvarenja na mestu punkcije su najčešći tip krvarenja posle pPCI. Faktori rizika za krvarenja na mestu punkcije su: ženski pol, starije doba, bubrežna insuficijencija, anemia, IABP, upotreba blokatora GP receptora IIb/IIIa, niskomolekularni heparin unutar 48 sati od pPCI (107). Veći dijametar uvodnik, upotreba heparina nakon pPCI, već aktivirano vreme koagulacije (ACT), i kasno vađenje uvodnika iz femoralne arterije povećavaju rizik od krvarenja na mestu punkcije i treba ih izbegavati. Radijalni pristup može da smanji uestalost krvarenja i treba ga koristiti kad god je to moguće, mada proceduralni uspeh sa radijalnim pristupom zavisi od iskustva operatera (108). Kod STEMI bolesnika u studiji RIVAL (Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes), radijalni pristup smanjio je uestalost primarnog cilja studije (smrt, MI, šlog, krvarenja koja nisu u vezi sa CABG-om). Ipak, uestalost velikih krvarenja nije smanjena sa radijalnim u odnosu na femoralni pristup, mada je smanjena uestalost velikih vaskularnih komplikacija (109). Rutinska upotreba sredstava za zatvaranje mesta punkcije na femoralnoj arteriji, koja dovode do bržeg uspostavljanja hemostaze (110), se ne savetuje zbog nedostatka dokaza o njihovoj prednosti (efikasnosti i bezbednosti) u odnosu na manuelnu kompresiju.

Rizik od pojave akutne bubrežne insuficijencije zavisi od starosti, prehospitalne bubrežne funkcije, lekova, volumena kontrasta i hemodinamskog stanja. Kontrastom izazvana nefropatija posle pPCI uvek postoji kao rizik, pa zato posebna pažnja treba da se posveti što manjoj upotrebi kontrasta i optimalnoj hidraciji bolesnika sa STEMI (111).

Kriva odnosa između glikemije i smrtnog ishoda bolesnika sa STEMI ima oblik slova U (112,113). Mortalitet udružen sa hipoglikemijom je isto tako visok kao i mortalitet udružen sa hiperglikemijom (113). Zabrinutost zbog previše agresivne kontrole glikemije kod kritično bolesnih je prvi put istaknuta u studiji NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) (114). U toj studiji kod medikamentozno i hirurški lečenih bolesnika u intenzivnoj nezi, tesna kontrola glikemije (4.5 do 6.0 mmol/L) u poređenju sa manje tesnom kontrolom (<10 mmol/L) je bila udružena sa povećanim mortalitetom (uglavnom zbog kardiovaskularnih uzroka) i više epizoda hipoglikemije. Nivo glikemije treba da se održava ispod 10 mmol/L ako je moguće i da se izbegava hipoglikemija. Nema utvrdjene uloge za infuziju glukoza-insulin-kalijum kod bolesnika sa STEMI (115).

Individualizovana strategija za smanjenje rizika nakon pPCI obuhvata promenu životnog stila, medikamentoznu terapiju za modifikaciju bolesti, i dodatnu revaskularizaciju miokarda kada je indikovana. Svi bolesnici nakon pPCI se smatraju pod dovoljno visokim rizikom da bi dobili sekundarnu prevenciju, uključujući i srčanu rehabilitaciju, aspirin, statine, beta blokatore, i ACE inhibitore (116).

Tabela 10. Preporuke za primenu neinvazivnih testova na miokardnu ishemiju pre otpusta.

Preporuke za upotrebu neinvazivnih testova na ishemiju pre otpusta	klasa	nivo dokaza
Neinvazivni testovi na ishemiju mogu se razmotriti pre otpusta da bi se procenio funkcionalni značaj stenoze neinfarktne arterije prethodno višene na koronarogramu	Ib	C

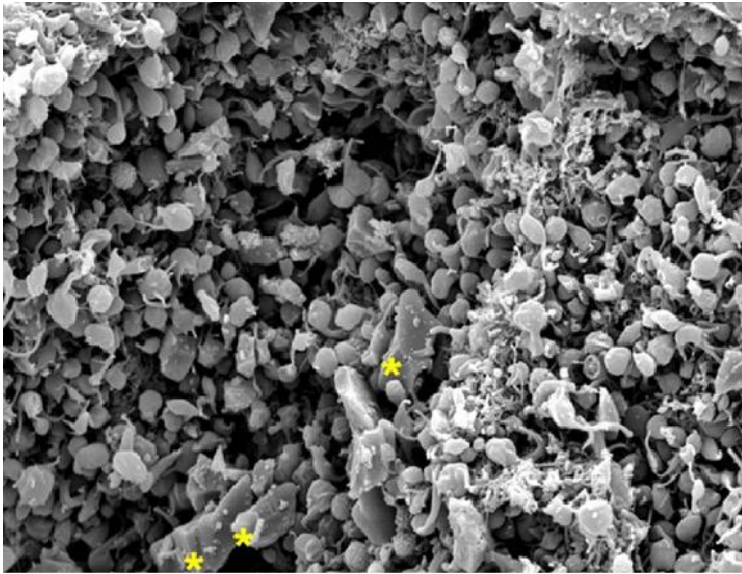
Modifikovano prema O’Gara 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

Malo je podataka o bezbednosti ranog simptomima ograničenog testa fizičkog opterećenjem nakon pPCI (117) (Tabela 10). Zato se predlaže klinička procena o neophodnosti takovog testa. Farmakološki testovi perfuzije miokarda imaju prediktivni značaj za srčane događaje nakon STEMI i korisni su i bezbedni kod bolesnika koji ne mogu da hodaju. Optimalno vreme za provokativni test na ishemiju nakon STEMI je za sada neustanovljeno. Kod bolesnika koji imaju stenozu na neinfarktnoj arteriji i koji su imali uspešnu pPCI infarktne arterije i nekomplikovan klinički tok, razumno je da se otpuste i planira brižljivo kliničko praćenje sa vizualizacionim provokativnim testom na ishemiju za 3 do 6 nedelja.

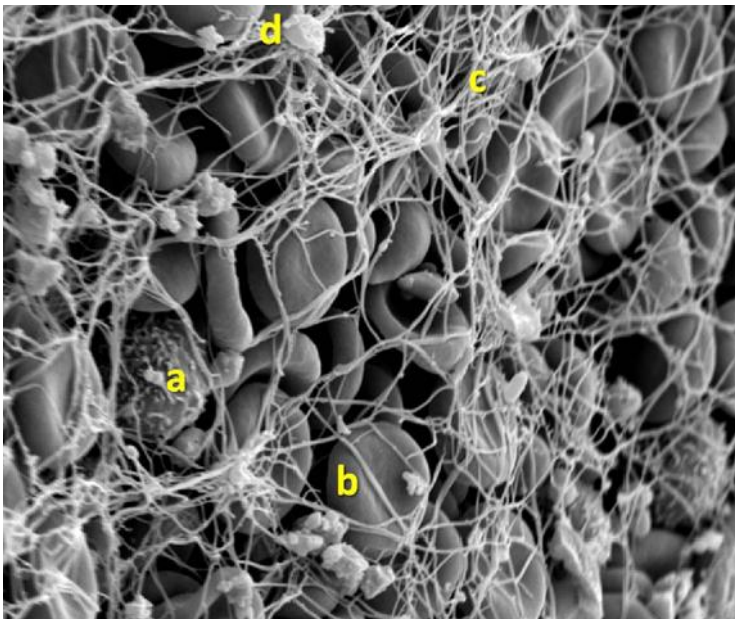
Procena funkcije LK se najčešće vrši pomoću kontrastne ventrikulografije ili transtorakalne ehokardiografije (TTE) 2. ili 3. dana nakon pPCI. Funkcija LK je jedan od najjačih prediktora preživljavanja kod bolesnika sa STEMI. Ehokardiografija je najčešći metod za procenu regionalne i globalne funkcije LK posle STEMI. Vizualizacione studije se sprovode u određenim vremenskim intervalima od indeksne pPCI zbog dinamičke prirode oporavka funkcije LK posle STEMI. Ako se sistolna disfunkcija otkrije na inicijalnom TTE, onda se TTE ponavlja za ≥ 40 dana, posebno iz razloga da bi se procenila potreba za implantacijom ICD nakon oporavka od oštećenosti miokarda (“myocardial stunning”) (118, 119).

1.4 Histologija i elektronska mikroskopija tromba

Histologija tromba je ispitivana nakon njihove aspiracije pomoću aspiracionog katetera (131). Elektronska mikroskopija je pokazala da se trombi sastoje od fibrinskih vlakana (60%) i od trombocita, eritrocita, holesterolskih kristala i leukocita (40%). Trombi su bogati trombocitima ukoliko je vreme ishemije < 3 sata (Slika 3), trombi su mešovito sastava ako je vreme ishemije 3-6 sati (leukociti, trombociti, eritrociti i fibrinska vlakna) i trombi su bogati fibrinom ako je vreme ishemije > 6 sati.



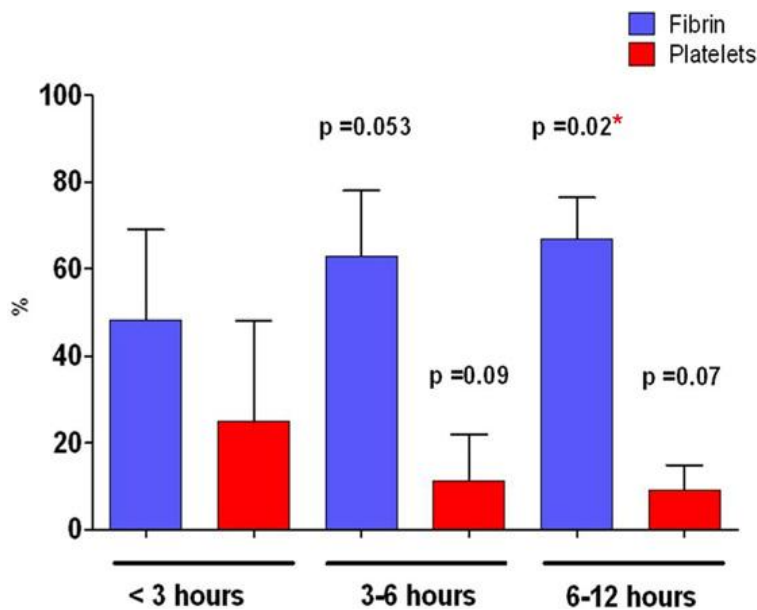
Slika 3. Elektronska mikrografija tromba bogatog trombocitima. Asterisk označava holesterolske kristale. Ovaj tromb odgovara vremenu ishemije <3 sata. Prilagođeno prema Silvain 2011, JACC.



Slika 4. Slika mešovitog tromba na elektronskoj mikroskopiji (uvećanje 3000x): a) leukocit, b) eritrocit, c) fibrinska mreža i d) trombocit. Mešoviti tromb odgovara vremenu ishemije 3-6 sati. Prilagođeno prema Silvain 2011, JACC.

Pokazano je da sa povećanjem vremena ishemije dolazi do povećanja procenta fibrina unutar tromba i da postoji trend ka smanjenju procenta trombocita (Slika 4). Tako je svež trombocitni

tromb definisan kao tromb sa >70% trombocita i <30% fibrina dok je stari tromb definisan kao tromb sa >70% fibrina i <30% trombocita (132) (Slika 5). Saopšteno je da sa svakim dodatnim satom ishemije, sadržaj fibrina se dvostruko poveća, a sadržaj trombocita smanjuje za 50% (132). Beli trombi, bogati trombocitima, su sveži, dok su crveni trombi, koji sadrže eritrocte, stari. Interesantno je da se sadržaj eritrocita ne poveća sa vremenom ishemije. Nije na ena korelacija izme u vremena ishemije i biomarkera IL-6, TNF alfa, CRPus ili PAI-1 (132). Optimalno vreme za antitromboti nu terapiju, tj. inhibiciju agregacije trombocita i inhibiciju stvaranja fibrina (inhibicija trombina) je unutar prva 3 sata od po etka bola u grudima.



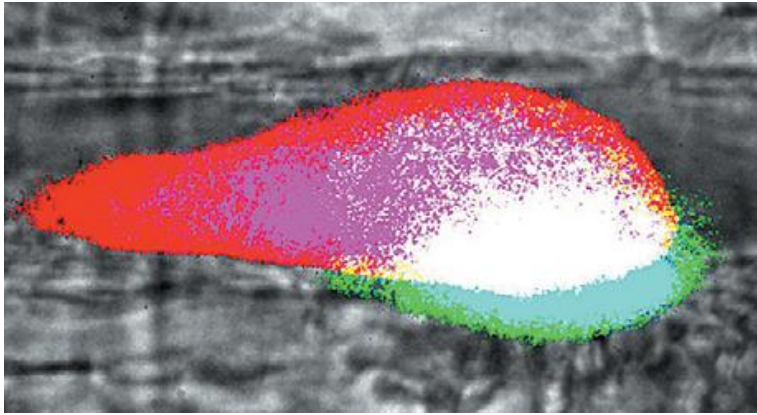
Slika 5. Uticaj ukupnog vremena ishemije na sastav tromba. Multipla pore enja su ura ena sa Dunnett-ovim testom $p=0.044$ za fibrin i NS za sadržaj trombocita. Prilago eno prema Silvain 2011, JACC.

Trombi se dele, prema starosti, na sveže (<1 dana), liti ke (1-5 dana) i organizovane (>5 dana) (3,5)(131). Sveži tromb se sastoji od slojeva trombocita, fibrina, eritrocita i intaktnih granulocita. Liti ki tromb ima podru ja kolikvacione nekroze i kerioreksije granulocita. Organizovani tromb sadrži polja urastanja glatkih miši nih elija, sa ili bez depozita mladog vezivnog tkiva i urastanja kapilarnih sudova. Tromb sa heterogenim sastavom je kategorisan prema starosti najstarije komponente. U jednom trombu mogu se na i komponente sve tri kategorije tromba: svežeg, liti kog i organizovanog tromba. Starost tromba je direktno srazmerna dužini ukupnog vremena ishemije (131). Sveži trombi se na u u 40% STEMI bolesnika sa ukupnim vremenom ishemije

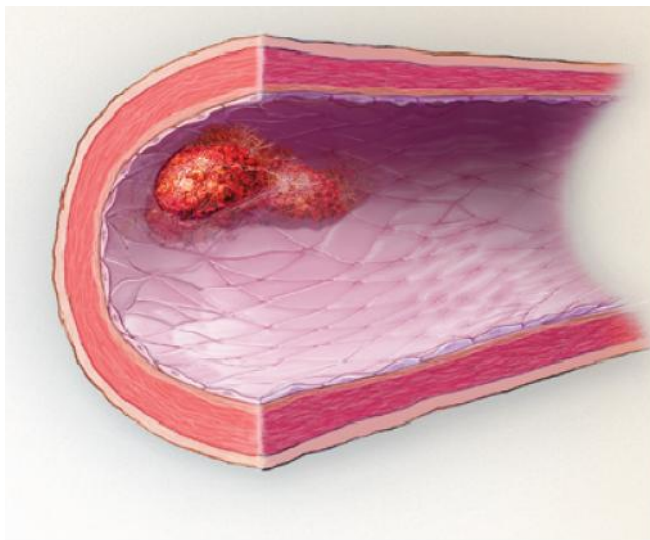
kra im od 12 sati (131). Ostalo je nejasno kako su autori odredili vremensku starost tromba od <1 do >5 dana. Plak je identifikovan na osnovu materijala mekog plaka (ekstracelularni lipidi, makrofagne penaste elije i kristali holesterola), depoziti kalcijuma, fibrozno ili fibro-elasti no tkivo, ili kombinacija ovih komponenti. U 3% bolesnika, aspirirani materijal se sastoji samo od komponenti plaka, dok se plak na e uz tromboti ni materijal u 36% bolesnika (131). Zapravo, ruptura plaka može da deluje kao stimulus za ponavljanu ili trenutnu postoje u trombozu, koja tokom nekoliko dana ili nedelja dovodi do tromboti ne okluzije sa sekundarnim svežim trombima.

1.5 Molekularna osnova trombogeneze

Trenutno prihva ena hipoteza prepostavlja da ruptura fibrozne kape zapo injne formiranje tromba izlaganjem krvi kolagenu u ekstracelularnom matriksu, ili prethodno sekvestiranom tkivnom faktoru udruženom sa makrofagima natovarenih lipidima, ili i jednom i drugom (79,80). Tkivni faktor, koji je komponenta ateroma, je važan u koronarnoj trombozi. Tako na primer, u animalnom modelu koronarne povrede (Slika 6), inhibitor puta tkivnog faktora smanjuje veli inu tromba (82). Izvor tkivnog faktora je na mestu rupture plaka, što je utvr eno na osnovu anatomske analize uzoraka nakon fatalnog infarkta miokarda. Ipak, brzina difuzije proteina koji su uklju eni u koagulaciju krvi je suviše spora da bi tkivni faktor migrirao iz rupturisanog plaka u rastu i tromb (83). Predložen je alternativni mehanizam da tkivni faktor u trombu poti e od mikro estica koje nose tkivni faktor, a koje se vezuju za aktivirane trombocite na mestu ruptur plaka, vezuju i PSGL-1 mikro estice za P selektin aktiviranih trombocita (35,36,84). Ruptura plaka može biti udružena sa aktivacijom tkivnog faktora iz svog šifrovanog oblika na mikro esticama. Okdidisani lipidi, kao što je holin glicerofosfolipid, u estvuju u aktivaciji trombocita preko CD36. Stvaranje tromba je blokirano kada je ekstracelularni protein disulfid izomeraza inhibiran, možda spre avaju i aktivaciju kriti nih funkcija u trombocitnim receptorima i tkivnom faktoru. Kada je endotel pokidan, kolagen i tkivni faktor se izlažu toku krvi (Slika 6, 7). Izloženi kolagen pokre e akumulaciju i aktivaciju trombocita, a izloženi tkivni faktor zapo injne generisanje trombina, koji ne samo što konvertuje fibrinogen u fibrin nego i aktivira trombocite.



Slika 6. Razvoj tromba kod miša nakon povrede zida arterije se odlikuje taloženjem trombocita (crveno), tkivnog faktora (zeleno) i fibrina (plavo). Stvaranje trombocitnog tromba i taloženje fibrina se odvijaju istovremeno. Trombociti i tkivni faktor (žuto), tkivni faktor i fibrin (tirkizno), trombociti i fibrin (purpurno crveno) i trombociti, fibrin i tkivni faktor (belo). Prilago eno prema B. Furie and B.Furie, Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 2008;359:938-49.



Slika 7. Kolagen i tkivni faktor u zidu arterije ine barijeru za održavanje visokog pritiska u cirkulaciji. Kolagen (žute strelice) se nalazi u subendotelnom matriksu. Tkivni faktor (plave strelice) se nalazi u mediji (glatki miši i) i adventiciji. Kolagen je prva linija odbrane, a tkivni faktor je druga linija odbrane. Kada se povredi zid arterije onda kolagen i tkivni faktor dolaze u kontakt sa krvlju i zapo inju stvaranje tromba. Prilago eno prema B. Furie and B.Furie, Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 2008;359:938-49.

Dva različita puta deluju paralelno ili odvojeno dovode i do aktivacije trombocita. U jednom od ovih puteva, izlaganje subendotelnog kolagena započinje aktivaciju trombocita, a u drugom, za etnik aktivacije trombocita je trombin koji je stvoren tkivnim faktorom koji potiče iz zida arterije ili krvi. Zavisno od vrste bolesti ili povrede, jedan put može da dominira ili drugi, ali je posledica ista: aktivacija trombocita. Interakcija trombocitnog glikoproteina VI sa kolagenom i trombocitnog glikoproteina Ib-V-IX sa fon Willebrand-ovim faktorom vezanim za kolagen dovodi do adhezije trombocita na mesto povrede. Glikoprotein VI je glavni agonista za početnu aktivaciju trombocita. Tkivni faktor pokreće drugi put za započinjanje aktivacije trombocita. Aktivacija trombocita pokrenuta ovim putem ne zahteva povredu endotela i nezavisna je od fon Willebrand-ovog faktora i glikoproteina VI. Tkivni faktor formira kompleks sa faktorom VIIa, ovaj kompleks tkivni faktor-faktor VIIa aktivira faktor IX, i na taj način pokreće proteolitičku kaskadu koja stvara trombin. Trombin ističe proteaza-aktivirani receptor 4 (Par1 kod ljudi) na površini trombocita i na taj način aktivira trombocite i podstiče ih da oslobode adonozin difosfat (ADP), serotonin i tromboksan A₂. Ovi agonisti aktiviraju druge trombocite i na taj način pojačavaju signal za formiranje tromba. Ovaj drugi put aktivacije trombocita ne objašnjava kako se trombociti regrutuju na mesto povrede krvnog suda gde kolagen nije izložen krvi. Možda povreda indukuje endotelne ćelije da ispolje adhezivne molekule koji vezuju trombocite za oštećen endotel.

Propagacija trombocitnog tromba. Rastu i trombu angažuje nestimulisane trombocite, tako da se aktivacija trombocita odvija samo u podgrupi angažovanih trombocita. Drugi trombociti ostaju labavo udruženi sa trombom, ne podležu aktivaciji i mogu se odvojiti od tromba. Stvaranje tromba je dinamičan proces u kome neki trombociti prijanjaju dok se drugi odvajaju od rastućeg tromba i u kome protok, turbulencija i broj trombocita u cirkulaciji dominantno utiču na arhitekturu tromba. Aktivacija tromba oslobađa sadržaj alfa granula i gustih granula, od kojih svaka nosi sadržaj bitan za formiranje tromba. Proteini su upakovani u različite subpopulacije alfa granula, dok ADP i kalcijumovi joni su pakovani u gustim granulama. Oslobađanje ADP-a stimuliše aktivaciju trombocita preko dva ADP receptora, P₂Y₁ i P₂Y₁₂.

Koagulacija. Tkivni faktor (analog citokinskog receptora) je ispoljen na fibroblastima i pericitima u adventiciji i glatkim mišićnim ćelijama u mediji zida arterije. Ranije se mislilo da endotel deluje kao barijera između faktora VIIa u krvi i ćelijskih izvora tkivnog faktora da bi se sprečilo

otpor na koagulaciju u odsustvu povrede krvnog suda. Ipak, tkivni faktor se nalazi i u cirkulaciji u krvi i kao takav može da učestvuje u fiziološkim i patološkim procesima. Tkivni faktor je udružen sa mikro esticama u cirkulaciji u krvi (35,36). Ove vezikularne strukture koje su < 1000 nm u prečniku, prikazuju proteine krvnih ćelija od kojih su nastale (na primer, leukociti, trombociti, endotelne ćelije, glatke mišićne ćelije i monociti) (36,37). Tokom stvaranja tromba, trombociti se nagomilavaju na zidu arterije, postanu aktivirani i ispolje P-selectin (38). Ovaj adhezivni molekul se vezuje za mikro estice koje ispolje protivreceptor P selektina, koji se zove P-selektin glikoproteinski ligand 1 (PSGL-1). Na taj način tromba hvata mikro estice koje prikazuju tkivni faktor poreklom iz monocita. Da tkivni faktor na mikro esticama ne bi sam od sebe započeo koagulaciju krvi, on se nalazi u šifrovanom, neaktivnom obliku. Molekularna osnova za ovaj neaktivni oblik je nepoznata, ali se pominju dimerizacija i reorganizacija lipida kao mogući mehanizmi. Jedna od dve disulfidne veze u tkivnom faktoru može biti labilna alosterična disulfidna veza (45) koja podleže cepanju ili formiranju sa uticajem na strukturu i funkciju proteina (46,47). Oksidacija slobodnih tiola u neaktivnom obliku tkivnog faktora da bi se formirala disulfidna veza, dovodi do konformacije koja omogućuje da se kompleks tkivni faktor-faktor VIIa veže za i aktivira faktor X (45,48). Aktivirane endotelne ćelije i trombociti na mestu oštećenja oslobađaju protein disulfid izomerazu, koji katalizuje formiranje i cepanje disulfidnih veza između cisteinskih ostataka unutar proteina (49). Ovaj enzim je neophodan za stvaranje fibrina i trombocitnog tromba. Predlaže se da aktivacija neaktivnog tkivnog faktora pomoću proteina disulfid izomeraze započinje koagulaciju. U toku aktivacije, trombociti i endotelne ćelije sekretuju izomerazu koja konvertuje neaktivni tkivni faktor na ćelijama ili mikro esticama u njegovu aktivnu formu. U slučaju direktnog oštećenja tkiva, tkivni faktor u zidu arterije ili na ćelijama površini može da već postoji u svojoj aktivnoj formi i da izomeraza nije neophodna.

1.6 Patofiziološka osnova aspiracije tromba

Važna preporuka za lečenje bolesnika sa STEMI je pPCI koja se izvodi na vreme (3-5). Optimalni ishod pPCI pretpostavlja ponovno uspostavljanje normalnog protoka u infarktnoj arteriji (IRA) i normalizaciju perfuzije miokarda (6). Smanjena mikrovaskularna funkcija nakon pPCI je udružena sa većim infarktom i povećanim mortalitetom (7). Mikrovaskularna insuficijencija se javlja kao posledica reperfuzionog oštećenja i mikrovaskularne opstrukcije.

Reperfuziono oštećenje se odnosi na spektrum patoloških stanja udruženih sa reperfuzijom, idu i od reverzibilnog oštećenja kardiocita, preko mikrovaskularnog i endotelnog oštećenja do ireverzibilnog oštećenja elije ili nekroze (8). Mikrovaskularna opstrukcija je verovatno izazvana ateroembolizacijom (lipidno jezgro ateroskleričnog plaka) i tromboembolizacijom (trombotični materijal) u teritoriji IRA, i koronarnim spazmom usled oslobađanja citokina (9-12). Embolizacija može da se desi spontano ili kao neželjeni efekat pPCI, pri manipulaciji koronarnom žicom, pri manipulaciji aspiracionim kateterom, nakon predilatacije, implantacije stenta ili nakon postdilatacije. Mikrovaskularna opstrukcija može da dovede do povećanja anorgičnog otpora i do smanjene miokardne perfuzije. Strategija aspiracije tromba izgleda privlačna u smislu povećanja perfuzije miokarda i preživljavanja nakon pPCI kod STEMI bolesnika. Dodatna korist od aspiracije tromba je u tome što pomaže da se jasno označi i lezija, njena dužina bez tromba, i na taj način omogućava i direktnu implantaciju stenta optimalne dužine. Takođe, ređe upotreba balon katetera za predilataciju može da u izvesnoj meri smanji troškove nastale upotrebom aspiracionog katetera.

1.7 Preporuke za aspiraciju tromba

Manuelna aspiracija tromba tokom pPCI dovodi do povećanja perfuzije miokarda i ređe pojave MBG 0 ili 1 (120, 121) mada nisu sve studije pokazale pozitivne rezultate (122). (Tabela 11). Dve randomizovane studije (121,123) i jedna meta-analiza (124) podržavaju upotrebu manuelne aspiracije tromba tokom pPCI u smislu povećanja mikrovaskularne reperfuzije i smanjenja smrtnosti i neželjenih srčanih događaja. Ipak, veličina infarkta nije smanjena manuelnom aspiracijom tromba u studiji INFUSE-AMI (Intracoronary Abciximab Infusion and Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) kod bolesnika sa velikim anteriornim STEMI (122). Studija nije imala statističku moć da detektuje razliku u kliničkom ishodu.

Tabela 11. Preporuke za aspiraciju tromba u STEMI.

Preporuke za aspiraciju tromba	klasa	nivo dokaza
Manuelna aspiracija tromba je opravdana kod bolesnika sa primarnom PCI	IIa	B

Prilago eno prema O’Gara 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

1.8 Studije bez manuelne aspiracije tromba

Pomo na sredstva za pPCI su dizajnirana sa ciljem da se zaštiti koronarna mikrocirkulacija i da se omogu i optimalna perfuzija miokarda. U randomizovanim klini kim studijama ispitivana su sredstva za distalnu protekciju (GuardWire Plus, Medtronic Corp, Santa Rosa, Calif), filter žice (FilterWire-EX, Boston Scientific, Maple Grove, Maine, USA) i sredstva za proksimalnu protekciju (Proxis device, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) sa sistemom za aspiraciju (26, 30, 31)(Tabela12). Iako je upotreba ovih pomo nih sredstava bila uspešna (vidljiv debri izvu en iz IRA u 73% bolesnika u grupi sa distalnom protekcijom), ona nije dovela do smanjenja veli ine infarkta miokarda, poboljšanja miokardne perfuzije ili klini kog ishoda (26, 30, 31). Sistemi sa motorizovanom aspiracijom (AngioJet, Possis Medical, Minneapolis, Minnesota, USA; X-Sizer, eV3, Plymouth, Maine, USA) su pokazali potencijal za bolju perfuziju miokarda, ali bez o igledne klini ke koristi nakon pPCI pri rutinskoj upotrebi (32-34). Upotreba AngioJet-a kod STEMI bolesnika u randomizovanoj studiji na 480 bolesnika, iji je primarni cilj bio veli ina infarkta na 14-28 dana od pPCI odre en pomo u TC-99m sestamibi SPECT-a, dovela je do pove anja infarkta za 22% u odnosu na kontrolnu grupu ($12,5 \pm 12,1\%$ vs $9,8 \pm 10,9\%$, $P=0,03$) i do eš ih neželjenih doga aja (MACE: 6,7 vs. 1,7%, $P=0,01$) (125). U drugoj, ve oj studiji sa AngioJet-om, na 501 bolesniku (34), iji je prmrni cilj bio jedan-rana rezolucija ST segmenta, 50% na 30 min, i drugi, veli ina infarkta odre ena pomo u TC-99m sestamibi SPECTA-a, upotreba reoliti ke trombektomije je dovela do eš e rane rezolucije ST segmenta (85,8 vs 78,8%, $P=0,043$) bez promene u veli ini infarkta (11,8 vs 12,7%, $P=0,4$). Ve a je bila u ustalost neželjenih doga aja u grupi sa AngioJet-om u odnosu na kontrolnu grupu, 20,7% vs 12,0%, $P=0,012$). Prva od ove dve velike studije je sprovedena kod STEMI bolesnika bez obaveznog prisustva tromba, a druga studija je zahtevala prisustvo tromba gradus 3-5 pre upotrebe AngioJet-a. Time je pokazano da upotreba AngioJet-a kod odabranih STEMI bolesnika, kod onih sa velikim trombom, nije dovela do smanjenja veli ine infarkta, dok je za posledicu imala više neželjenih doga aja tokom klini kog pra enja. U najve oj studiji sa X-sizer-om kod STEMI

bolesnika, dostignut je primarni cilj definisan kao veli ina promene elevacije ST segmenta (elevacija ST segmenta pre minus elevacija ST segmenta posle pPCI u mm), iako nije bilo zna ajne razlike u veli ini elevacija ST segmneta pre i nakon pPCI (128). U istoj studiji nije bilo razlike u MBG-u niti u u estalosti neželjenih doga aja tokom 6 meseci klini kog pra enja. Interesantno je da veli ina infarkta nije ispitivana, pa ak ni enzimiski odre ena (128).

Tabela 12. Randomizovane kontrolisane klini ke studije kod STEMI bolesnika, u kojima su pore ene motorizovana trombektomija i konvencionalna primarna PCI.

*49 STEMI bolesnika, 61 ACS bolesnik; **Neposredna rezolucija odmah nakon pPCI (50);

Publikacija godina	Sredstvo za trombekto miju	Broj bolesnika (C/T)	TIMI 3 C/T (%)	MBG 3 C/T (%)	STR C/T (%)	Veli ina infarkta	Primarni cilj
2010 (34)	AngioJet	501 (245/256)	207/203	167/155	189/211 (p=0,043)	12,8/11,8	rana (30 min) rezolucija ST segmenta 50%, veli ina infarkta SPECT
2005 (128)	X-sizer	201 (101/100)	90/96	31/31	4,9/7,5mm, p=0,033	n/a	Veli ina promene ST-elevacije
2004 (33)	AngioJet	100 (50/50)	n/a	n/a	36/45, p=0,022	21,2/13,0%, p=0,01	rana ST-rezolucija 50%
2003 (127)	X-sizer	92 (46/46)	44/43	17/33, p=0,006	24/38, p=0,001	228/182§	MBG-3
2006(125)	AngioJet	480 (240/240)	228/213 p=0,02	75/63	111/105	9,8/12,5% p=0,03	Veli ina infarkta SPECT
2002(126)*	X-sizer	61 (31/30)	26/27	1,6/1,8#	12/19**, p=0,03	n/a	n/a

#srednji MBG; §enzimski infarkt miokarda.








1.9 Studije sa manuelnom aspiracijom tromba




U randomizovanim studijama sa manuelnom aspiracijom tromba koriš eno je do sada najmanje 10 razli itih aspiracionih katetera (Tabela 13).

1.8.1 Opis aspiracionih katetera

Manuelna aspiracija tromba sa razli itim kateterima kao što su Rescue (Boston Scientific, Maple Grove, Maine, USA); Export Catheter (Medtronic, Santa Rosa, California, USA); Diver CE (Invatec, Roncadelle, Italy); Pronto Catheter (Vascular Solution, Minneapolis, USA); Rinspiration System (Kerberos Proximal Solutions, Cupertino, California, USA); TVAC (thrombus vacuum aspiration catheter, Nipro, Japan) i Eliminate (Terumo Europe, Leuven, Belgium) (24, 35-45) je pokazala ve u konzistenciju u poboljšanju perfuzije miokarda (Tabela 1). Svi ovi aspiracioni kateteri se dele, na osnovu veli ine unutrašnjeg dijametra, na tri grupe: sa velikim unutrašnjim dijametrom (Diver, 0.062 in a; Pronto, 0.065 in a), srednji (Export, 0.041 in a; Rescue, 0.042 in a, Eliminate 0,043 in a), i mali (Probing, 0.018 in a). Trenutno se ne zna da li su aspiracioni kateteri sa ve im unutrašnjim dijametrom efikasniji i jednako bezbedni kao kateteri sa manjim unutrašnjim lumenom (Tabela 13).

Tabela 13. Tehni ke karakteristike aspiracionih katetera u in vitro uslovima.

Kateter	F	Dizajn	Spoljašnji dijametar dist/prox mm	Luminaln a površina ekstrakcij e mm ²	Aspiracija fiziološko g rastvora	Aspiracija krvi
ThrombusterIII	6F; 7F	kružni 	1,35-1,72; 1,55-1,92	0,95; 1,37	16,2 /25,7 g/10 s	0,19; 0,36 g/10 s
Eliminate	6F; 7F	kružni 	1,25-1,72/1,39; 1,50-1,92/1,59	0,87; 1,23	13,9; 23,0 g/10 s	0,16; 0,31 g/10 s
Fetch	6F	polumese asti 	1,42	0,81	1,55 ml/s	na
Export	6F; 7F	kružni 	1,28-1,70/1,35; 1,61-1,97/1,59	0,87/0,85; 1,35/1,21	12,9; 22,0 g/10 s	0,11; 0,30 g/10 s
Xtract	6F	kružni 	1,45	0,66	1,22 ml/s	na
Diver	6F	polumese asti 	1,55	0,49	1,04 ml/s	na
Rescue	7F	polumese asti 	1,29	0,89	na	na

ProntoV3	6F	polumese asti 	1,56-1,64/1,47-1,58	1,00/0,82	13,2	0,18
TransVascular	7F	polumese asti 	1,50	0,90	na	na
QuickCat	6F	polumese asti 	1,49	0,86	1,11 ml/s	na

1.8.2 Rezultati studija sa manuelnom aspiracijom tromba

Jedina za sada randomizovana studija koja je testirala ovu hipotezu je poredila Diver i Export aspiracione katetere, ne našavši razliku u MBG 0 ili 1 (32 vs 29%), rezoluciji ST segmenta (67,6 vs 61,3%) niti u veli ini aspiriranih partikula (>2 mm: 29 vs 30%). Primarni cilj studije je bio incidenca aspiriranog tromboti nog materijala >1 mm, uz pretpostavku da bi Diver pove ao efikasnost sa 35% (ranija iskustva sa Export-om) na 55%. Export-om su aspirirane tromboti ne partikule >1 mm u 44% bolesnika u odnosu na 35% Diver-om, p=NS. Ipak, nedostatak ove studije je da efikasnost u aspiraciji nije potpuno ispitana izme u dva katetera, tj. senzitivniji parametar, volumen aspiriranog tromboti nog materijala, nije analiziran (129). U studiji sa primenom manuelne ili motorizovane trombektomije u odnosu na konvencionalnu pPCI postignuta je ve a perfuzija miokarda na osnovu ve eg MBG-3 i ve e rezolucije ST segmenta, ali nije postignuto smanjenje veli ine infarkta na osnovu magnetne rezonance (76% u grupi sa trombektomijom i 72% u grupi sa konvencionalnom pPCI su imali MRI) niti u estalost neželjenih doga aja nakon godinu dana klini kog pra enja (27).

Da bi se odgovorilo na pitanje da li bolus abciximab-a ili manuelna aspiracija tromba smanjuju veli inu infarkta odre enu MRI-om (procenat mase leve komore) na 30 dana od pPCI, sprovedena je randomizovana, otvorena, studija 2x2 faktorijalnog dizajna kod bolesnika sa STEMI anteriorne lokalizacije i ciljnom lezijom u proksimalnom ili medijalnom segmentu LAD (26) (Tabela 14). Ovom studijom je pokazano da abciximab dat lokalno smanjuje veli inu infarkta (15,1 vs 17,9%, P=0,03), a da manuelna aspiracija tromba ne smanjuje veli inu infarkta (17,0 vs 17,3%, p=NS). MRI je ura en kod 78% bolesnika. Abciximab je dat u visokoj koncentraciji 0,25 mg/kg kroz ClearWay RX Local Therapeutic Infusion Catheter, PTFE balon sa mikroporama montiran na 2.7F brzo izmenljivi kateter (Atrium Medical). Infuzija abciximab-a je dozvoljena samo za pPCI sa tromboti nim komplikacijama i primenjena je u studiji Predloženo je

da se manuelna aspiracija obavlja nekoliko puta, sve dok se nakon aspiracije dobija tromboti ni materijal ili elijski debri. Korišten je aspiracioni kateter od 6F (vreme pre pojave Export katetera od 7F). Na 30 dana kliničkog praćenja nije bilo razlike u neželjenim događajima među grupama aspiracija vs. bez aspiracije i abciximab vs bez abciximab-a. Iako je lokalno dat abciximab smanjio veličinu infarkta, on nije doveo do povećanja uestalosti kompletne rezolucije ST segmenta niti do povećanja MBG. Takođe, smanjenje veličine infarkta je bilo umereno, 2,3% (0,2-4,4%) što je znatno manje od 6% koji se smatraju klinički relevantnim. Ovo smanjenje veličine infarkta nije bilo dovoljno da dovede do porasta EF LK niti do smanjenja neželjenih događaja na 30 dana kliničkog praćenja. Jedna od retkih studija koja je pokazala da manuelna aspiracija tromba (6F Export kateter) dovodi ne samo do povećanja perfuzije miokarda procenjene na osnovu rezolucije ST segmenta, nego i do povećanja EF LK, smanjenja WMS indeksa i smanjenja u ustalosti remodelovanja LK (11%, $p=0,03$) (28). Ipak, ovako efikasna aspiracija tromba nije dovela do smanjenja neželjenih događaja nakon 6 meseci kliničkog praćenja (12 vs 14%). U isto vreme objavljena je studija koja se usmerila na anteriornu lokalizaciju STEMI, ispitujući i uticaj aspiracije tromba (6F Export kateter) na perfuziju miokarda i veličinu infarkta (29). Perfuzija miokarda je procenjena na osnovu MBG i rezolucije ST segmenta na 90 min, i to je bio primarni cilj studije. Sekundarni cilj studije je bio veličina infarkta koja je procenjena na osnovu MRI u svega 75 (43%) bolesnika. Osim toga MRI je urađeno unutar 3-90 dana nakon pPCI, tako da je ovaj nalaz veoma teško tumačiti. Velicina infarkta je smanjena u grupi sa konvencionalnom pPCI za 7%, a u grupi sa aspiracijom za 35% ($p=0,004$). Ipak, poređenje među grupama 3 meseca nakon pPCI, veličina infarkta je bila slična (11 vs 9%, $P=0,2$). Interesantno, u ovoj studiji kriterijumi za isključivanje su bili TIMI protok >1 i trombus skor <3 . Ipak, ni u ovoj studiji manuelna aspiracija tromba nije dovela do smanjenja neželjenih kliničkih događaja nakon 9 meseci praćenja (89,7 vs 95,5%, $p=0,14$), iako je preživljavanje u grupi sa aspiracijom bilo veće (95,4 vs 100%, $p=0,02$).

Prva velika studija na 1071 STEMI bolesnika koja je pokazala korist od manuelne aspiracije tromba je bila Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) studija, objavljena februara 2008 (Tabela 14). Ova studija je bila dizajnirana da pokaže veći perfuziju miokarda nakon aspiracije tromba u odnosu na konvencionalnu pPCI, a primarni cilj je bio MBG 0 ili 1 (25). Korišten je Export aspiracioni kateter od 6F. MBG 0 ili 1 je registrovan ređe u grupi sa aspiracijom tromba (17,1 vs 26,3%,

p<0,001). Sekundarni cilj, kompletna rezolucija ST segmenta (70%) je postignuta eš e u grupi sa aspiracijom tromba (56,6 vs 44,2%, p<0,001). Histopatološko ispitivanje je potvrdilo uspešnu aspiraciju tromba u 72,9% bolesnika. Uticaj aspiracije tromba na klini ki ishod STEMI bolesnika je bio sekundarni cilj ove studije i on je saopšten u zasebnoj studiji. Interesantno, autori su napravili odstupanje od originalne studije TAPAS i u ovoj zasebnoj studiji o jednogodišnjem klini kom ishodu bolesnika, klini ki ishod je proglašen primarnim ciljem studije: “The primary endpoint was cardiac death or non-fatal reinfarction after 1 year” (71). Ovo se svakako razlikuje od onog što je publikovano godinu dana ranije: “The primary end point was a myocardial blush grade of 0 or 1” (24). Iste godine, objavljena je i randomizovana studija sa Nipro TransVascular Aspiration Catheter (Osaka, Japan), iji je primarni cilj bio TIMI<3, koji je postignut sa sli nom u estaloš u u grupi sa aspiracijom i konvencionalnom pPCI (12,4 vs 19,4%, p=0,07) (43). TransVascular aspiracioni kateter ima jedinstven oblik distalnog vrha u vidu kljuna i veliki unutrašnji lumen te se o ekivala od njega i ve a efikasnost u aspiraciji tromboti nog materijala u odnosu na druge modele. Interesantno kod ove studije je bilo da je sekundarni cilj bio nalaz angiografije i leve ventrikulografije, kao i BNP na 6 meseci i klini ki neželjeni doga aji na 8 meseci pra enja. Autori su o ekivali slow/no flow u 25% bolesnika bez aspiracije i u 11% bolesnika sa apiracijom. Rezolucija ST segmenta (70%) je postignuta u 40,7% vs 39,1% bolesnika sa aspiracijom vs konvencionalna pPCI i MBG 3 u 46,0% vs 20,5% bolesnika. Nije zapažena razlika u EF 57,1 vs 56,7 niti u BNP (odre ene u 52% bolesnika) 77,4 vs 101,6 na 6 meseci pra enja. Ovaj kateter zahteva kateter vodi od 7F. Studija koja se bavila ispitivanjem remodelovanja LK (20% uve anje EDV LK) je pokazala da su MBG 3 (36,8 vs 13,1%, p=0,03) i rezolucija ST segmenta (81,6 vs 55,3%, p=0,02) eš i u grupi sa aspiracijom tromba (39). Ovo pove anje perfuzije miokarda je dovelo do smanjenja u estalosti remodelovanja LK u grupi sa aspiracijom tromba (9,5 vs 39,5%, p=0,006) nakon 6 meseci od pPCI. Bolesnici sa aspiracijom su imali manji ESV (75,3 vs 82,0ml, p<0,001) i EDV (138,1 vs 152,5ml, p<0,001) u odnosi na bolesnike le ene sa konvencionalnom pPCI. Nije bilo razlike u u estalosti neželjenih klini kih doga aja. Treba re i da nije bilo razlike ni u EF ni u WMSI na 6 meseci od pPCI me u ispitivanim grupama. U ovoj studiji koriš en je Diver aspiracioni kateter (39). Studija koja je pokazala neželjeni efekat aspiracije tromba kod STEMI bolesnika u pogledu pove anja veli ine infarkta (sekundarni cilj studije) nije pokazala ve e o uvanje miokarda mereno pomo u SPECT sestamibi kao razlika izme u površine miokarda pod rizikom i kona ne veli ine infarkta na 30

dana od pPCI (13 vs 18%, $p=0,12$)(44). Kona na veli ina infarkta je bila manja u grupi sa standardnom pPCI (8% vs 15%, $p=0,004$). Treba re i da SPECT nije ura en kod 24 (22,2%) bolesnika u grupi sa aspiracijom i kod 12 (11,2%) bolesnika sa konvencionalnom pPCI ($p=0,04$). Na kraju, primarni cilj je analiziran kod 73% bolesnika sa aspiracijom i 83% bolesnika bez aspiracije. U studiji je koriš en Rescue catheter (Boston Scientific/Scimed, Inc, Maple Grove, Minn) kao 4.5F polietilen kateter koji se koristio kroz kateter vodi od 7F. Pronto extraction catheter (Vasc.solutions, Minneapolis, Minnesota) je ispitivan u randomizovanoj studiji iji je primarni cilj bio MBG 3 i kompletna rezolucija STs egmenta (70%). Pronto aspiracioni kateter ima zaokružen distalni vrh radi manje traume zida IRA i ve e aspiracione snage. Pronto kateter se koristi sa kateterom vodi em od 6F. Upotreba Pronto aspiracionog katetera je dovela do pove anja incidence kompletne rezolucije ST segmenta (50 vs 68%, $p<0,05$) i pove anja MBG 3 (44 vs 88%, $p<0,001$). Max vrednost CK MB je bila manja u grupi sa aspiracijom (790 vs 910 mcg/L, $p<0,001$). Studija je zasnovana na pretpostavci da e 50% bolesnika u grupi sa standardnom pPCI imati kompletnu rezoluciju ST segmenta, i da e upotreba Pronto katetera dovesto do pove anja rezolucije ST segmenta za 30%. Ova pretpostavka se pokazala ta nom jer je zaista 50% bolesnika sa konvencionalnom pPCI imalo kompletnu rezoluciju ST segmenta, a u grupi sa aspiracijom za 36% više. Nažalost, studija je bila ograni ena na klini ki ishod samo tokom intrahospitalnog toka bolesti. Nedavno su objavljeni rezultati jedne sofisticirane studije koja je merila surogat uspešnosti aspiracije tromba (41). Surogat je, i istovremeno primarni cilj studije, minimalna površina protoka, koja se dobija kao razlika izme u (stent area + incomplete stent apposition area, ako postoji) - (tissue protrusion + isolated intraluminal defect area). Minimalna površina protoka predstavlja funkcionalnu površinu kroz koju krv te e. Radna hipoteza je da je minimalan površina protoka ve a nakon aspiracije tromba (Eliminate 6F i 7F) nego nakon standardne pPCI. Bolesnici sa TIMI 3 na dijagnosti koj angiografiji nisu uklju eni u studiju. Aspiracija tromba je ura ena najmanje 2 puta, i prekinuta ukoliko nije bilo materijala u aspiratu na 2 uzastopne aspiracije. Cela studija je zasnovana na podacima iz baze podataka centralne istraživa ke laboratorije za merenja OCT nalaza, u kojoj je srednja vrednost minimalne površine protoka bila $4,95\pm 1,39$ mm². Pretpostavka je bila da e aspiracija tromba pove ati minimalnu površinu protoka za $0,72$ mm². Pet (7,1%) bolesnika u grupi sa standardnom pPCI su le eni aspiracijom tromba iako je po randomizaciji pripala standardna pPCI. Ono što je interesantno za ovu studiju je da je preproceduralni TIMI 0 ili 1 bio u samo 48% bolesnika sa

aspiracijom i u 46,4% bolesnika sa standardnom pPCI. Protokolom studije nije predviđen “crossover” iz grupe sa standardnom pPCI u grupu sa aspiracijom tromba, i ova mogućnost nije uzeta u razmatranje prilikom razmatranja veličine ispitivane populacije. Važno je napomenuti da iako je protokolom sugerisano najmanje 2 prolaska kateterom preko ciljane lezije, u samoj studiji to je učinjeno u 72% bolesnika i u 66% bolesnika aspiracioni kateter je uveden 2 puta. Na kraju, 2,0 prolazaka aspiracionim kateterom je učinjeno uz 1,76 insercija katetera, dok je protokolom zahtevano najmanje 2 puta. Minimalna površina protoka se nije razlikovala između grupa sa aspiracijom i bez aspiracije (7,08 vs 6,51 mm², p=0,12), mada su na angiografiji posle procedure i RVD (3,01 vs 2,79 mm, p=0,007) i MLD (2,69 vs 2,49 mm, p=0,01) bili veći u grupi sa aspiracijom. Nije bilo razlike u incidenci kompletne rezolucije ST segmenta (59,0 vs 56,9%), MBG 3 (35,2 vs 40,6%) i kliničkom ishodu koji je bio ograničen na intrahospitalni tok. Jasno je da je inicijalno potcenjena veličina minimalne površine protoka u grupi bez aspiracije (4,95 vs 6,51 mm²), dok je potencijalno u grupi sa aspiracijom inicijalno precenjen (0,72 vs 0,57 mm²).

Da bi se najzad i konačno odgovorilo na pitanje da li aspiracija tromba donosi kliničku korist, posle niza studija koje su ispitivale surogate kliničkih ciljeva studije, dizajnirane su dve velike studije sa ciljem da daju konačan odgovor koji bi uticao na preporuke. Prva od te dve studije je objavljena 2013., Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (TASTE) studije na 7244 STEMI bolesnika. Primarni cilj je bio prvi put mortalitet, i to ukupni mortalitet, ali nažalost na samo 30 dana od pPCI (46). Teško je očekivati da bi aspiracija tromba dovela do smanjenja ukupnog mortaliteta za svega 30 dana. I zaista, ukupni mortalitet je bio neznatno manji (za 6%) u grupi sa aspiracijom (2,8 vs 3,0%, p=0,6). U per protokol analizi razlika u mortalitetu je 12% (2,6 vs 2,9%, p=0,4). Studija je mešovita registrarna i randomizovana studija. Naime, nije bilo monitoringa niti konzilijarne procene kliničkih događaja kao što je to slučaj u svim randomizovanim studijama sa strogom kontrolom kvaliteta podataka koji se unose. U ovoj studiji, podaci su korišćeni onako kako su uneseni u registar on-line, bez naknadne provere. Randomizacija je sprovedena pomoću on-line randomizacionog modula unutar registra. Takođe, uključeni su bolesnici kod kojih je bol trajao <24 sata do prijema u bolnicu. Jasno je da je aspiracija starih organizovanih tromba manje uspešna. Pretpostavljeno je da bi mortalitet u grupi sa standardnom pPCI na 30 dana bio 6,3%. Izračunato je da je potrebno 456 smrtnih ishoda u studiji da bi se detektovalo smanjenje mortaliteta za 30%, tj. da HR bude 1,30 (relativno smanjenje rizika 30%). Da bi se taj cilj ostvario bilo je potrebno 4886 bolesnika, što je

zaokruženo na 5000 ako se uzme u obzir crossover i nemogućnost aspiracionog katetera da dostigne ciljnu leziju. Gubitak tokom perioda praćenja nije uzet u obzir, i zaista nijedan bolesnik nije izgubljen tokom 30 dana praćenja. Savetovano je da se crossover izbegava, ali ako se desio, na osnovu odluke operatera, zabeležen je i bolesnik je praćen. Kada je broj uključених bolesnika bio blizu 5000, primećeno je da je mortalitet manji od očekivanog, 2,9%, pa je protokol unapređen uz pretpostavku da je mortalitet u grupi sa standardnom pPCI 3,5%. Tada je pretpostavljen odnos rizika između standardne pPCI i aspiracije 1,5, na osnovu rezultata TAPAS studije gde je odnos rizika za kardiovaskularni mortalitet između standardne pPCI i aspiracije bio 1,95. Zaključeno je da se studija proširi na 7138 bolesnika. Na kraju, randomizovano je 7244 STEMI bolesnika, što je 60% od svih STEMI bolesnika primljenih u centrima koji su učestvovali u studiji. Crossover iz standardne pPCI u grupu sa aspiracijom je bio 4.9%. Ipak, i sami autori navode da iako razlika u mortalitetu nije registrovana među grupama na 30 dana, to ne znači da je ne može biti posle godinu dana, kada je zapravo registrovana razlika u mortalitetu u TAPAS studiji. Ipak, zabeleženi su trend prema smanjenju učestalosti rehospitalizacije zbog reinfarkta za 40% (0.5% vs 0.9%, HR, 0.61; 0.34-1.07, p=0.09) i trend prema smanjenju učestalosti tromboze stenta za 53% (0.2% vs 0.5, HR, 0.47; 0.20-1.02, p=0.06). Najčešći i razlozi za neuključivanje STEMI bolesnika u randomizaciju su bili nemogućnost da daju usmeni pristanak na studiju (38%), trombus aspiracija nije bila moguća (16%), aspiracija je bila neadekvatna (11%), aspiracija je bila indikovana (7%) i drugi razlozi (28%). Autori nisu ponudili objašnjenje za veliku razliku u mortalitetu između randomizovanih i nerandomizovanih bolesnika (2,8 vs 10,9% sa aspiracijom i 3,0 vs 10,5% bez aspiracije). Važno je istaći da TASTE studija nema statističku snagu da dokaže radnu hipotezu. Nakon promene protokola, uz pretpostavku da je mortalitet u grupi sa standardnom pPCI bio 3,5%, potrebno je bilo najmanje 253 smrtna ishoda u studiji da bi ovakva analiza imala statističku moć od 80% da se detektuje HR od najmanje 1.5 između standardne pPCI i aspiracije za nivo značajnosti od 5%. U studiji ovaj broj nije dostignut, bilo je 213 smrtnih ishoda, što je 84% od predviđenog potrebnog broja događaja. Samim tim, ni studija TASTE nema statističku snagu od 80% da detektuje navedenu razliku u incidenciji događaja.

Druga velika, klinička, randomizovana studija, koja je još uvek u toku, i koja je produžena i proširena zbog malog broja neželjenih događaja, je TOTAL studija. Planirano je da bude randomizovano 10700 STEMI bolesnika. Primarni cilj ove studije je kompozitni: kardiovaskularna smrtnost, reinfarkt miokarda, kardiogeni šok i nova ili u pogoršanju srčana

insuficijencija klase NYHA 4 (na radiografiji pluća: edem pluća, plućna vaskularna kongestija; inspiratorni pukoti preko 1/3 baze plućnih polja i PCWP ili EDP LV >18 mmHg). Radna hipoteza je da manuelna aspiracija tromba (u ovoj studiji korišćen Export 6 i 7F) sprečava i no-reflow i povećava i mikrovaskularnu perfuziju, može da prevenira smrt, akutni kardiogeni šok i srčanu insuficijenciju. Manuelna aspiracija tromba smanjuje i veličinu tromba na mestu infarktne lezije i implantacije stenta, može da prevenira trombozu stenta i infarkt miokarda. Savetuje se više aspiracija tako da najmanje 2 šprica budu napunjena aspiriranom krvlju (40 ml). Ako ostane angiografski vidljiv tromb nakon aspiracije, aspiracija može da se ponovi. Ako Export kateter ne može da prođe infarktnu leziju onda se savetuje predilatacija malim balonom do 2 mm i da se nastavi sa aspiracijom tromba. Predlaže se aspiracija katetera vodiča nakon izvlačenja aspiracionog katetera jer i u kateteru vodiča mogu da zaostanu trombi. Crossover u aspiraciju je dozvoljen u 2 slučaja: 1) TIMI 0 ili 1 sa velikim trombom nakon predilatacije, 2) veliki tromb perzistira nakon implantacije stenta. Dakle, ako nakon predilatacije postoji TIMI 3 protok i veliki, dugački tromb, ili ako je došlo do distalne embolizacije tromba nakon predilatacije, aspiracija tromba nije dozvoljena. Predviđeno je crossover od 3% u jednu i 3% u drugu grupu bolesnika. Prvobitno je predviđeno relativno smanjenje rizika (RRR) od 25% i da će incidenca primarnog cilja u grupi bez aspiracije biti 14% tokom 6 meseci kliničkog praćenja. Za to je potrebno 430 događaja u okviru primarnog cilja. Protokol je unapređen i studija proširena uz pretpostavku o RRR od 23%, za šta treba 430 događaja i 7000 bolesnika. Poslednje unapređenje studije je urađeno oktobra 2013. s tim da RRR bude 20%, kao u studijama sa aspirinom u infarktu miokarda, i da se studija proširi na 10700 STEMI bolesnika (potrebno je 718 događaja iz primarnog cilja tokom 6 meseci). Predviđena je i analiza podgrupa: veliki vs mali tromb (thrombus grade <3 vs 3; vreme od bola do pPCI <6 vs 6 sati, inicijalni TIMI <2 vs 2; STEMI anterior vs non-anterior). Takođe, planirano je nekoliko podstudija: elektrokardiografska za procenu rezolucije ST segmenta, angiografska sa određivanjem MBG, MRI za procenu veličine infarkta i OCT podstudija za procenu smanjenja veličine tromba na mestu infarktne lezije. Interesantno je da su autori TOTAL studije naveli da bi za studiju sa primarni ciljem kao opštim mortalitetom bilo potrebno >30000 STEMI bolesnika, što je teško izvodljivo. Zbog toga je izabran kompozitni primarni cilj. Za detekciju RRR od 20% u kompozitnom primarnom cilju potrebno je planiranih 10700 bolesnika (130). Očekuje se da će rezultati TOTAL studije imati uticaj na preporuke za

le enje STEMI bolesnika. Planirano je da rezultati studije budu saopšteni na godišnjem kongresu ameri kog kardiološkog društva (ACC) 2015. godine.

Tabela 14 . Randomizovane kontrolisane klini ke studije kod STEMI bolesnika, u kojima su pore ene manuelna aspiracija tromba i konvencionalna primarna PCI.

Publikacij a godina	Kateter	Broj bolesnika (C/T)	TIMI 3 C/T (%)	MBG 3 C/T (%)	STR C/T (%)	Veli ina infarkta	Primarni cilj
2013(46)	Eliminate/ Export/ Pronto	7244 (3623/3621)	n/a	n/a	n/a	n/a	Ukupni mortalitet na 30 dana
2013(41)	Eliminate	141 (70/71)	87/92	41/35	57/59	n/a	Minimalna površina protoka pomo u OFDI
2012(36)	Export/An gioJet	208 (104/104)	82/90	53/68, p=0,03	37/57, p=0,004	19,3/20, 4%	STR 70% /veli ina infarkta
2012(35) ¹	Export	452 (223/229)	90/93	79/83 ⁴	57/51	17,3/17, 0%	Veli ina infarkta pomo u MRI
2009(37)	Export	111 (56/55)	82/96, p=0,02	71/92, ² p=0,006	39/71, p=0,001	n/a	STR 70%
2009(38)	Export	175 (87/88)	99/100 ³	60/88 ⁴ , p=0,01	39/64, p=0,01	11/9%	STR >70% i MBG 2
2008(24)	Export	1071 (536/535)	83/86	32/46	44/57	n/a	MBG 0 ili 1
2008(43)	TransVascular	355 (175/180)	80/87	20/46	39/41	n/a	TIMI protok<3
2006(44)	Rescue	215 (107/108)	88/89	n/a	38/40	7,5/15,0, P=0,004	O uvanje miokarda (SPECT)
2006(42)	Pronto	148 (74/74)	78/89	44/88, P<0,001	50/68, P=0,043	n/a	STR >70% i MBG 3
2006 (39)	Diver	76 (38/38)	n/a	13,1/36, 8,	55,3/81, 6,	n/a	Remodelovanje

				p=0,03	p=0,02		LK
2004 (133)	Rescue	72 (32/40)	86/85	38,0/54,0	25,0/68,0 P=0,005	n/a	STR/MBG
2005 (40)	Diver	99 (49/48)	n/a	58,0/68,0 P=0,020	36,7/44,9 P=0,034	n/a	MBG 2/STR 70

C/T= kontrolna/trombektomija grupa; MBG3= Myocardial blush grade 3 posle procedure; OFDI =optical frequency domain imaging; STR=rezolucija elevacije ST-segmenta definisana u odgovaraju im studijama; TIMI3="Thrombolysis in myocardial infarction" protok 3 posle procedure.

¹Infuse-AMI studija je imala faktorijalni 2x2 dizajn; predstavljeni podaci odnose se na udružene randomizovane grupe: aspiraciona trombektomija versus bez aspiracione trombektomije.

²TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) 2; ³TIMI 2; ⁴MBG 2.

1.9 Primarni ciljevi u studijama sa manuelnom aspiracijom

U randomizovanim studijama sa manuelnom aspiracijom tromba kod STEMI bolesnika koriš eni su razli iti primarni ciljevi.

1.9.1 Elektrokardiografski

Od elektrokardiografskih kriterijuma za miokardnu reperfuziju naj eš e je koriš ena rezolucija elevacije ST segmenta nakon pPCI (42, 29, 28, 27). Ovaj parametar je koriš en prvo u studijama sa tromboliti kom terapijom od koji je ostalo vreme 30 odnosno 60 min od terapije i kriterijum koji je u to vreme bio oporavak ST segmenta za 50% ili ukupna ST elevacija na 60 min (141). U studijama sa pPCI su koriš ene razli ite definicije kompletne rezolucije elevacije ST segmenta: ST segment je analiziran na 20, 60 ili 80 ms od J ta ke; odmah nakon pPCI i na 30, 60 ili 90 min posle pPCI i kompletnost rezolucije ST segmenta je definisana kao >50%, 70% ili >70%.

Prednost elektrokardiografske procene reperfuzije miokarda je u tome što je metoda jednostavna, neinvazivna, može se ponavljati više puta u razli itim vremenskim intervalima. Nedostatak

metode je što ako se meri u samo jednom vremenskom periodu, obično na 60 min od pPCI, rezolucija ST segmenta može da nastupi neposredno nakon toga i da bude nezabeležena. Da bi se taj nedostatak prevazišao koristi se 24h kontinuirani Holter EKG monitoring (26). Najveći nedostatak Holter monitoringa ST segmenta je retrospektivna analiza koja mu ograničava upotrebu u kliničkoj praksi. Poželjno je da se saopšte inter i intraoperatorska greška u analizi ST segmenta za određenu, centralnu elektrokardiografsku laboratoriju. Inter i intraoperatorska varijabilnost je najveća za analizu ST segmenta male amplitude, dakle za analize >60 min od pPCI.

1.9.2 Angiografski

Određivanje stepena miokardnog ispiranja ("myocardial blush grade", MBG), objavljeno i uvedeno u kliničku praksu 1998. (14). Metoda je semikvantitativna, zasniva se na denzimetrijskoj proceni stepena miokardnog ispiranja, pri čemu ispiranje može biti 0, 1, 2 ili 3. Ove stepene je nekad teško razlikovati zbog oskudne arborizacije infarktne arterije ili preklapanja sa granama infarktne arterije. Zbog toga se saopštava inter i intraoperatorska varijabilnost. Interoperatorska varijabilnost je najveća za MBG 1 i iznosi do 12,5%, dok za MBG 0 i MBG 3 iznosi 0% na uzorku od 40 bolesnika, randomizovano selektovanih iz studijske populacije od 173 STEMI bolesnika (25). Srećom, definicija je jedinstvena i koristi se uniformno kroz različite randomizovane studije sa STEMI bolesnicima kao i sa pPCI.

Prednost metode je što se originalna verzija i definicija MBG koristi uniformno kroz različite studije sa pPCI i što MBG snažno koreliše sa kliničkim ishodom STEMI bolesnika, što dalje stratifikuje one bolesnike koji imaju TIMI 3 protok na kraju pPCI. Mortalitet tih bolesnika zavisi upravo od MBG (25). Nedostatak je upravo u određivanju MBG 1 koji se u pojedinim slučajevima sa oskudnom arborizacijom susedne neinfarktne arterije interpretira kao MBG 3. Interoperatorska varijabilnost se prevazilazi time da procenu MBG vrši centralizovana laboratorija. Još jedan način je korišćenje programa za automatsko određivanje MBG koji je pokazao dobru korelaciju sa nalazima centralne laboratorije.

Dva dodatna angiografska parametra za procenu miokardne perfuzije su korišćena (43): stepen koronarnog protoka kroz infarktne arterije (<TIMI 3) i korigovani TIMI broj clike (cTIMI).c)

Oba parametra indirektno ukazuju na stepen miokardne reperfuzije i u sadašnjim studijama sa pPCI se saopštavaju deskriptivno ili retko, kao sekundarni ciljevi.

1.9.3 Laboratorijski

Veličina infarkta se u vreme trombolize određivala na osnovu maksimalnih vrednosti CK i površine ispod krive oslobođenja CK ("area under the curve", AUC). Kasnije je veličina infarkta određivana na osnovu CK-MB max ili AUC CK-MB i na osnovu TnI max odnosno pojedinačne vrednosti TnI na 96h od početka reperfuzione terapije. Prednost ove metode je u njenoj objektivnosti i kvantifikaciji. Nedostaci su vezani za uzimanje uzoraka, gubitak uzoraka u toku transporta do laboratorije, tako da se AUC često dobija ekstrapolacijom susednih vrednosti CK, CK-MB. Idealno bi bilo da se veličina infarkta određuje na osnovu AUC TnT ili TnI. Međutim, obzirom da se TnI oslobađa iz kardiocita i dođe nedelje nakon konstrukcija ovih krivih je teško izvodljiva u praksi. Zato se uzimaju vrednosti TnT ili TnI u određenim vremenskim periodima i korelišu sa veličinom infarkta određenom drugim metodama. Tako je pokazano TnT vrednost na 72 sata od infarkta koreliše sa veličinom infarkta određenom SPECT-om (135).

1.9.4 Ehokardiografski

Ehokardiografski indeksi remodelovanja leve komore se određuju na osnovu transtorakalnog ultrazvučnog pregleda unutar 24 sata od prijema u salu za kateterizacije i nakon 4-6 meseci nakon pPCI kada je završen najveći deo procesa remodelovanja leve komore. Prednost metode je u njenoj neinvazivnoj prirodi koja omogućuje serijsko praćenje STEMI bolesnika. Nedostatak je u tome što pojedini pacijenti imaju takav oblik grudnog koša da je teško precizno izmeriti sve ehokardiografske parametre pa je mogućnost greške u merenju velika.

Da bi se testirala reproducibilnost ehokardiografskih parametara kao što su ESV, EDV, EF i WMSI ovi parametri su, u jednoj studiji (39), mereni od strane dva iskusna ehokardiografera i dva puta od strane svakog od njih kod 20 randomizovano selektovanih bolesnika. Interoperatorski koeficijent varijacije za merenje ESV, EDV, EF i WMSI je iznosio 8%, 5%, 8%, and 3%, respektivno. Intraoperatorski koeficijent varijacije za ponovna merenja je iznosio 5%, 3%, 5%, and 2%, respektivno (39). Dakle, najveće varijacije su bile u pogledu određivanja ESV i EF, a najmanje za određivanje WMSI.

1.9.5 SPECT

Elektrokardiografski i angiografski kriterijumi reperfuzije miokarda su manje objektivni nego procena veličine miokarda perfuzionom scintigrafijom. Iako je metoda u većini meri objektivna ona je ipak retko korišćena zbog svoje tehničke zahtevnosti, transporta i selekcije bolesnika kao i vremena korišćenja, obično 7-14, a u nekim studijama i 7-21 dan nakon pPCI kada se određeni stepen remodelovanja leve komore već odigrao. Kada su SPECT parametri primarni cilj studije najčešće se određuju veličina infarkta i stepen spasavanja miokarda kao razlika između veličine miokarda pod rizikom i završne veličine infarkta. Iako i u veoma organizovanim centrima postoji značajan broj bolesnika u studiji koji nemaju ili prvi ili kontrolni SPECT. U studiji sa SPECT parametrom kao primarnim ciljem, samo 73% bolesnika sa tromboektomijom su imali po prvi i kontrolni SPECT, a u grupi sa standardnom pPCI 83% (44). SPECT je potvrdio svoju vrednost u određivanju veličine infarkta u multicentrima studijama. Preuzimanje Tc-99m sestamibi od strane miokarda je pokazalo tesnu korelaciju sa ehokardiografskim parametrima (EF, ESV, WMSI), oslobađanjem enzima, patološkim nalazom fibroze u ex vivo studijama pri transplantaciji srca. Razlika u veličini infarkta i funkciji leve komore identifikuje oštećenje miokarda. Sestamibi veličina infarkta ima prediktivnu vrednost jer linearno koreliše sa šestomesečnim mortalitetom nakon trombolize (136).

1.9.6 MRI

Magnetna rezonanca (MRI) sa kontrastom se slično, kao i SPECT, izvodi kod hemodinamski stabilnih bolesnika. MRI slično kao i SPECT procenjuje veličinu infarkta kao procenat mase miokarda leve komore. Klinička ponovljivost MRI za određivanje veličine infarkta je slična kao kod SPECT-a. Greška u merenju veličine infarkta na dva uzastopna MRI u istom danu je -0,1%LV, dok je za SPECT -1,3%LV. Koeficijent kliničke ponovljivosti za MRI je 2,4%, a za SPECT 4,0%LV. Unutar pojedinačnih bolesnika, nema razlike u veličini infarkta koji je određen na dva uzastopna MRI, na dva uzastopna SPECT, ili kada se uporede MRI i SPECT (134). Očekuje se da MRI za akviziciju slike zahteva pravilan srčani ritam za razliku od SPECT-a (Tabela 15).

Tabela 15. Poređenje tehničkih karakteristika SPECT i MRI u određivanju veličine infarkta

Karakteristika	SPECT	MRI
Zahteva regularni ritam	ne	da
Rezolucija	niska	visoka
Detekcija infarkta	transmuralna	transmuralan i ne-transmuralna
Reproducibilnost	umerena	visoka
Varijabilnost	mala	mala

1.9.7 OCT

Optička koherentna tomografija (OCT) je poslednji u nizu primarnih ciljeva visokih tehnologija koji kao i svaka visoka tehnologija daje nov uvid u rezultate lečenja, ali i dalje predstavlja samo surogat za klinički ishod bolesnika. Prednosti metode je u tome što objektivno omogućuje da se izmeri površina unutar infarktne arterije koja je oštećena od tromba nakon implantacije stenta koja se označava kao minimalna površina protoka. Ipak, jedina do sada randomizovana studija sa OCT parametrom kao primarnim ciljem za procenu efikasnosti rutinske aspiracije tromba kod STEMI bolesnika je negativna (41).

1.9.8 Fiziologija koronarne mikrocirkulacije

Koronarno fiziološki parametri stanja mikrocirkulacije kao što su IMR, CFR ili kapilarni “wedge” pritisak koji ukazuje na pritisak kolateralne cirkulacije, nisu bili do sada korišćeni kao primarni ciljevi u studijama superiornosti rutinske aspiracije tromba u odnosu na standardnu pPCI.

Prednost određivanja IMR je pre svega u njegovoj kvantitativnoj i objektivnoj pritodi, kao i relativna nezavisnost od spoljašnjih hemodinamskih parametara. Ipak treba reći da poremećaji ritma, iste komorske ekstrasistole, atrijska fibrilacija utiču na protok fiziološkog rastvora kroz mikrocirkulaciju i time na vrednost IMR. Tako je vrednost IMR zavisi od termistora koji se po pravilu postavlja u najdistalniji deo infarktne arterije. Osim toga, kolateralna cirkulacija utiče na vrednost IMR i može da se koriguje za vrednost kapilarnog “wedge” pritiska koji može da se

izmeri u infarktnoj arteriji. Do sada nema podataka da li je IMR u teritoriji infarktne arterije povišen, i to povišen za korigovani IMR. Nedostatak je i u ograničenim mogućnostima za serijsko, longitudinalno praćenje STEMI bolesnika zbog invazivnosti same metode.

Do sada je pokazano da IMR koreliše sa oporavkom sistolne funkcije leve komore bolje od drugih pokazatelja stanja mikrocirkulacije kao što su stepen miokardnog ispiranja i rezolucija elevacije ST segmenta. Takođe je pokazana i dobra korelacija IMR sa CK max (23). Nedostaci ove studije su mali broj bolesnika (N=29), selekcija bolesnika i monocentričnost (23).

1.10 Dizajn studija sa manuelnom aspiracijom tromba

Sve studije o efikasnosti manuelne aspiracije tromba do sada su poredile rutinsku aspiraciju tromba sa standardnom ili konvencionalnom pPCI, odnosno onom u kojoj nije bilo aspiracije tromba. Samo je jedna randomizovana studija poredila efikasnost dva različita aspiraciona katetera sa velikim odnosno srednje veličine distalnim lumenom za aspiraciju (129). Karakteristika svih dosadašnjih studija je korišćenje različitog primarnog cilja i heterogene kontrolne grupe.

1.10.1 Kontrolna grupa

Heterogenost kontrolnih grupa u randomizovanim studijama o superiornosti rutinske aspiracije tromba u odnosu na standardnu pPCI se ogleda u različitim načinima lečenja tih bolesnika. Tako na primer, u prvim studijama bolesnici nisu primali klopidogrel pre pPCI, već nakon intervencije i to tiklopidin ili klopidogrel u početnoj dozi od 300 mg (39). Tek kasnije, posle 2006. godine, klopidogrel je davan na način koji je danas standard: 600 mg pre pPCI. Druga krajnost ovog spektra primene antitrombotične terapije je i primena prasugrela, koji je dat u 14.7% bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba (41). Uestalost primene inhibitora GP IIb/IIIa receptora je varirala od 63% u kontrolnoj grupi do 100% u nekoliko studija i to odmah nakon postavljanja dijagnoze STEMI (39, 23, 44). U nekoliko studija je davanje inhibitora GP IIb/IIIa receptora bilo obavezno, a u većini studija odluka operatera. Postoji razlika u preproceduralnom protoku kroz infarktnu arteriju: TIMI 0 ili 1 je varirao od 46.4% (41) preko 68% (44) do 90% (39) u kontrolnoj grupi. Uestalost predilatacije je takođe varirala od 51% (44) do 100% (mandatorna prema protokolu jedne studije) (23). Opis same tehnike predilatacije u smislu agresivnosti (veličina balona u odnosu na referentni dijametar infarktne arterije) ne postoji ni u jednoj studiji. Opisano je samo u

dizajnu jedne studije da veličina balona bude do 2,00 mm u grupi sa aspiracijom tromba ukoliko aspiracioni kateter ne može da prošire ciljnu leziju 10 mm (130). Uestalost postdilatacije u kontrolnoj grupi je iznosila od 6% (44) do 22,9% (39). Na kraju, uestalost TIMI 3 protoka je bila slična u svima studijama od 82 do 89% u kontrolnoj grupi.

1.10.2 Studija superiornosti

Kada je cilj studije da pokaže da je jedan metod lečenja superiorniji od drugog, onda se ta randomizovana studija zove studija superiornosti. Ukoliko je rezultat statističke analize pozitivan onda se zaključuje da je eksperimentalni na in lečenja bolji od kontrolnog. Ako je rezultat negativan, to znači da eksperimentalno lečenje nije bolje od kontrolnog, ali to ne znači da je eksperimentalno lečenje isto tako dobro kao i kontrolno lečenje. Dva različita načina lečenja nisu nikada ista, i onda kada postoji mala razlika među njima ona se može dokazati kao visokoznačajna na dovoljno velikom uzorku pacijenata. Zato se kaže da nema dokaza da je eksperimentalno lečenje bolje od kontrolnog, ali takođe nema ni dokaza za odsustvo različitog terapijskog efekta (137).

1.10.3 Analiza prema namerni da se leči (“intention to treat analysis”, ITT)

Analiza prema namerni da se leči je preporučena vrsta analize za studije superiornosti, one u kojima hoćemo da pokažemo da je jedan na in lečenja bolesnika bolji od drugog. Analiza prema namerni da se leči smanjuje rizik od greške, a posebno kod studija otvorenog dizajna kao što je naša studija u kojoj je operater slep za rezultate analize, ali ne i za na in lečenja bolesnika. ITT analiza obuhvata sve bolesnike koji su inicijalno randomizovani na jedan ili drugi oblik lečenja. Zapravo, dizajn studije superiornosti ili komparativne efikasnosti, se zasniva na ITT analizi. Analiza se izvodi obuhvatajući i sve bolesnike i sve podatke prema inicijalno dodeljenom obliku lečenja, bez obzira na prekršaje u protokolu studije, izgubljenim podacima ili pacijentima tokom kliničkog praćenja i ukrštanja odnosno prelaska bolesnika iz jednog u drugi oblik lečenja. ITT analiza je konzervativna analiza i obično u studijama superiornosti pomera rezultate analize prema nultoj hipotezi, na taj način smanjujući rizik od lažno pozitivnih rezultata (tip 1 greške).

1.10.4 Analiza prema protokolu (“per protocol analysis”, PP)

Analiza PP obuhvata samo one bolesnike koji su završili oblik le enja koji im je inicijalno dodeljen. Ako se radi samo PP analiza ona dovodi do greške. Analiza PP se predlaže kod studija jednakosti (ekvivalencije) ili studija neinferiornosti, jer u njima, ako je kvalitet podataka slab (izgubljeni podaci ili bolesnici tokom kliničkog praćenja) ITT analiza gubi konzervativni karakter. Pošto konzervativna priroda PP analize nije dovoljno istražena u studijama jednakosti i neinferiornosti, onda se predlaže kombinovana ITT i PP analiza u ovim studijama. Ako se rezultati obe analize blago razlikuju onda se prihvataju rezultati najmanje pozitivne analize.

2. METOD:

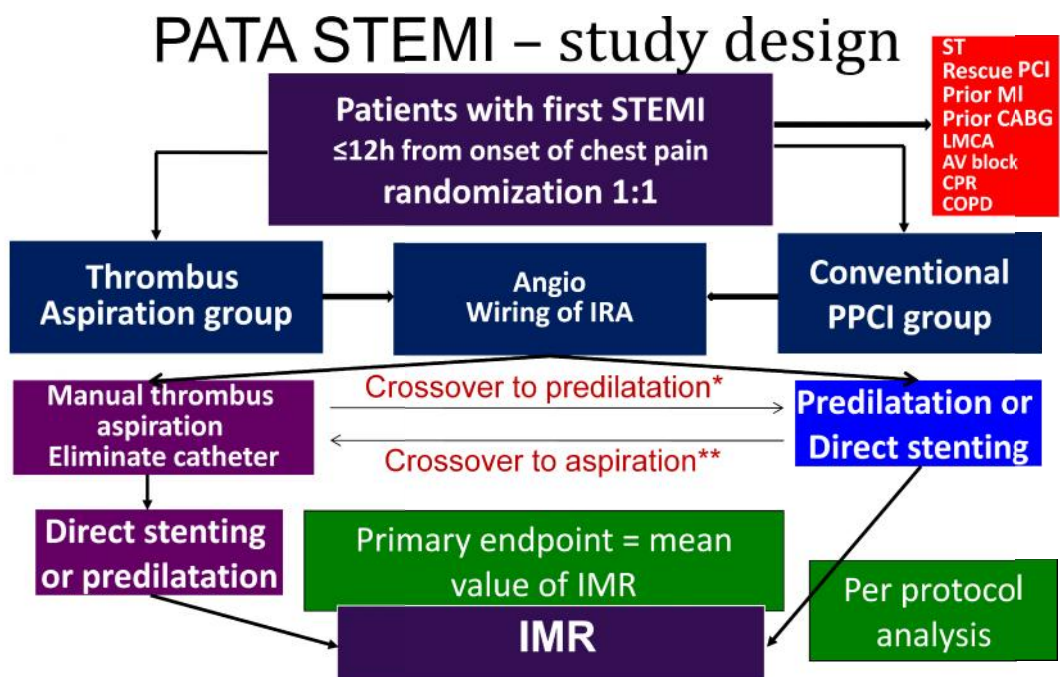
2.1 Dizajn i protokol studije

Postavili smo hipotezu da manuelna aspiracija tromba smanjuje rezistenciju miokarda u regiji infarktne arterije i na taj način povećava perfuziju miokarda i sprečava remodelovanje leve komore. Ako je aspiracija tromba efikasnija u pogledu povećanja perfuzije miokarda nego konvencionalna pPCI, ona onda može da postane deo standardnog lečenja bolesnika sa STEMI. Ovo je monocentrična, prospektivna, randomizovana, otvorena studija sa slepim ispitivanjem ciljeva studije. Studija je registrovana na sajtu za registraciju svih međunarodnih randomizovanih studija pod svojim identifikacionim brojem (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01824641). Bolesnici su randomizovano određeni za jedan od dva načina lečenja: aspiracija tromba sa sledstvenom implantacijom stenta ili implantacija stenta bez aspiracije. Predilatacija ili postdilatacija stenta su ostavljeni da budu odluka interventnog kardiologa, kao i vreme, doza i način primene inhibitora glikoproteinskih receptora IIb/IIIa. Studija je odobrena od Etičkog odbora Medicinskog fakulteta 2009. i Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije 2009. godine. Studija je sprovedena na Klinici za kardiologiju, u centru sa velikim brojem pPCI sa neposrednim pristupom kardiohirurškoj sali.

2.2 Randomizacija

Bolesnici koji ispunjavaju uslove za uključivanje u studiju su randomizovani na aspiraciju tromba sa implantacijom stenta ili na implantaciju stenta bez aspiracije tromba u odnosu 1:1 prema randomizovanoj seriji brojeva koja je generisana kompjuterom pre koronarne angiografije i

nakon potpisivanja informisanog pristanka. Prelazak (“crossover”) iz grupe bez aspiracije tromba u grupu sa aspiracijom tromba je dozvoljen po protokolu ako je nakon predilatacije perzistirao koronarni protok TIMI 0 ili 1 ili je tromb bio >2 dijametra referentnog segmna IRA nakon predilatacije (Slika 8). Predilatacija sa balon kateterom malog dijametra (do 2 mm u dijametru) je dozvoljena po protokolu u grupi sa aspiracijom tromba ako Eliminate aspiracioni kateter nije mogao da pro e mesto lezije i nikakav vidljiv materijal nije aspiriran. Nakon toga, aspiracija tromba je nastavljena po protokolu. Analiza varijabli je ura ena po principu namere le enja (intention-to-treat analysis) i po protokolu (per-protocol analysis). Savetovano ja da se aspiracija tromba izvodi po principu od proksimalnog prema distalnom kraju IRA, brzinom 1-2 mm/sec, na inom napred-nazad (forth-back manner), i da se aspiracionim kateterom pro e mesto lezije najmanje 10 mm dok se potpuno ne napune barem dva šprica od 20 ml.



*Thrombus aspiration catheter did not cross the lesion site and did not aspirate thrombi.

**TIMI 0 or 1, or residual thrombus grade 4, or multiple thrombi persisted after predilatation.

Slika 8. Uklju ivanje bolesnika u studiju, kriterijumi za neuklju ivanje u studiju, randomizacija i “cvrossover” prema protokolu studije.

2.3 Selekcija bolesnika

Svi bolesnici sa prvim STEMI koji su primljeni u salu za kateterizacije unutar 12 sati od početka bola u grudima, koji su hemodinamski stabilni i bez teške opstruktivne bolesti pluća ili uznapredovalog atrioventrikularnog (AV) bloka, smatrani su kandidatima za učešće u studiji.

2.3.1 Osnovne kliničke karakteristike bolesnika

Osnovne kliničke karakteristike bolesnika su sakupljane prospektivno: starost, pol, visina, težina, standardni koronarni faktori rizika, vreme početka bola u grudima, vreme do prvog medicinskog kontakta (telefonom ili ličnim dolaskom u zdravstvenu ustanovu), kašnjenje zdravstvenog sistema (system delay), ukupno vreme ishemije (total ischemic time), anamnestički podaci o prethodnoj angini, antecedentnoj angini (unutar 72 sata od početka infarktog bola), prethodnoj eventulanoj PCI, perifernoj vaskularnoj bolesti, komorbiditetima (anemija, hematološke bolesti, prethodna krvarenja, hronična opstruktivna bolest pluća, hronična bubrežna insuficijencija, prethodne vaskularne operacije, šlog), prethodna medikamentozna terapija, krvni pritisak, srčana frekvencija i Killip klasa na dolasku u salu za kateterizacije.

2.4 Učestvovanje bolesnika

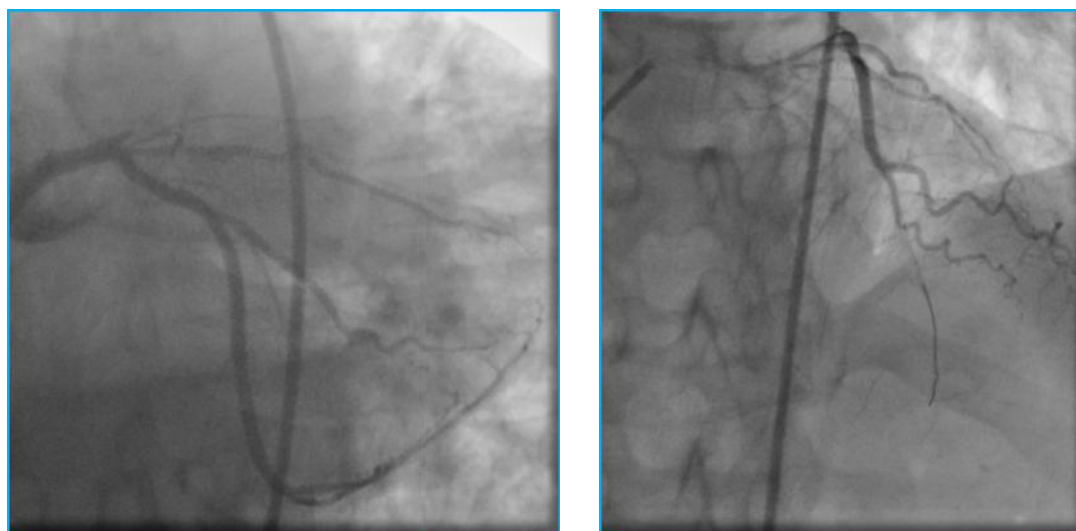
2.4.1. Medikamentozna terapija

Svi bolesnici koji su ispunili uslove da budu uključeni u studiju su uključeni na sledeći način: 1) aspirin 300 mg da se sažvaće, 2) klopidogrel 600 mg da se proguta u trenutku postavljanja dijagnoze STEMI, 3) nefrakcionisani heparin 70-100 IU/kg, 4) inhibitor glikoproteinskih receptora IIb/IIIa je primenjen prema odluci interventnog kardiologa, 5) nitroglicerina 200 mcg intrakoronarno pre implantacije stenta i pre završnog koronarograma, 6) intrakoronarni natrijum nitroprusid prema odluci doktora koji intervenciju vrši. Posle indeksne procedure, standardna medikamentozna terapija je prepisivana, uključujući aspirin 100 mg jednom dnevno, klopidogrel 75 mg jednom dnevno, beta-blokatori, ACE inhibitori i statini prema važećim međunarodnim vodičima za učestvovanje bolesnika sa STEMI.

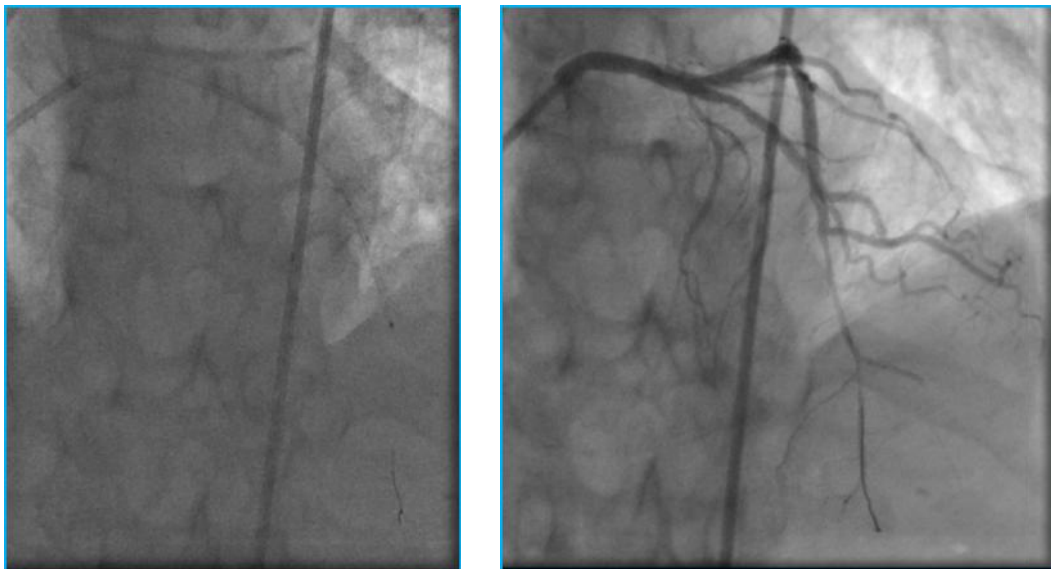
2.4.2. Studijsko sredstvo- opis tehničkih karakteristika i primene

Eliminate aspiracioni sistem je 6F ili 7F (danas dostupan i 8F) aspiracioni kateter dizajniran za manuelnu aspiraciju tromba u koronarnim arterijama i venskim graftovima. Dužina katetera je

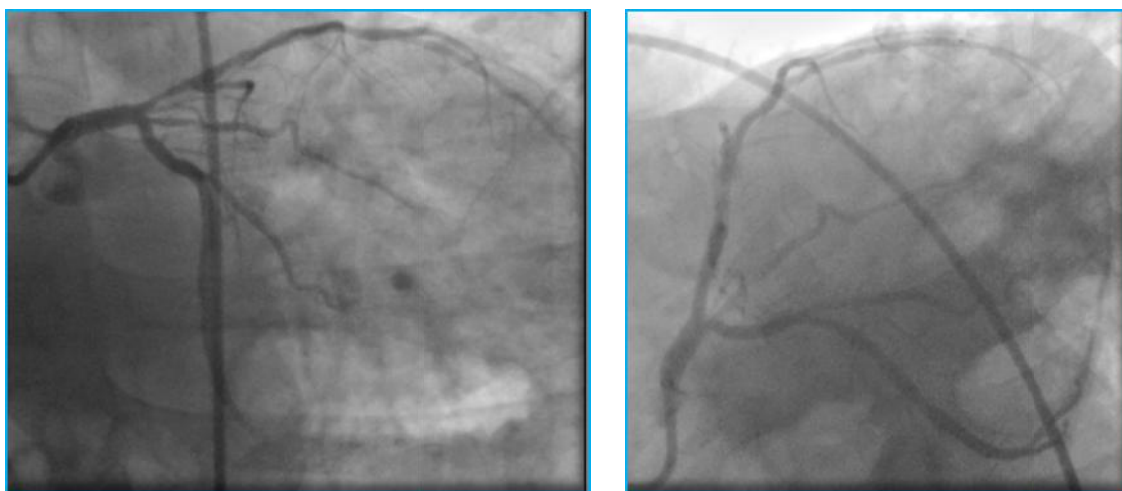
145 cm. Kateter dijametra 6F ima ulazni profil od 1.70 mm i prethodno montiran žičani vodi (preloaded stylet) koji omogućuje prolazak kroz tortuozne sudove i dostizanje sasvim distalnih delova koronarnih. Adekvatna aspiracija se postiže kroz lumen koji u distalnom delu katetera ima dijametar 1,00 mm i površinu ekstrakcije 0,78 mm², dok je u proksimalnom delu unutrašnji dijametar 1,10 mm (0,043 in) i površina ekstrakcije 0,96 mm². Ovom veličinom unutrašnjeg dijametra Eliminate aspiracioni kateter se svrstava u grupu aspiracionih katetera srednje veličine. Eliminate kateter od 7F sa ulaznim profilom od 1.96 mm je dizajniran za aspiraciju velikih tromba u proksimalnim i medijalnim segmentima velikih koronarnih arterija. Maksimalna sila aspiracije se postiže kada se žičani vodi izvuce napolje i onda aktivira aspiracija. Unutrašnji dijametar distalnog dela katetera od 7F je 1.25 mm i površina ekstrakcije 1.23 mm². U proksimalnom delu, unutrašnji dijametar je 1.30 mm i površina ekstrakcije 1.32 mm². Radiopaki marker se nalazi na 4 mm od vrha katetera. Aspiracija se izvodi manuelno sa špricom od 20 ml koji se zatvoren u stanju vakuuma uvodi do IRA i onda na 5-10 mm proksimalno od mesta lezije otvara pomoću slavice i aktivira aspiracija krvi i trombotičnog materijala sa mesta lezije (Slika 8a-g).



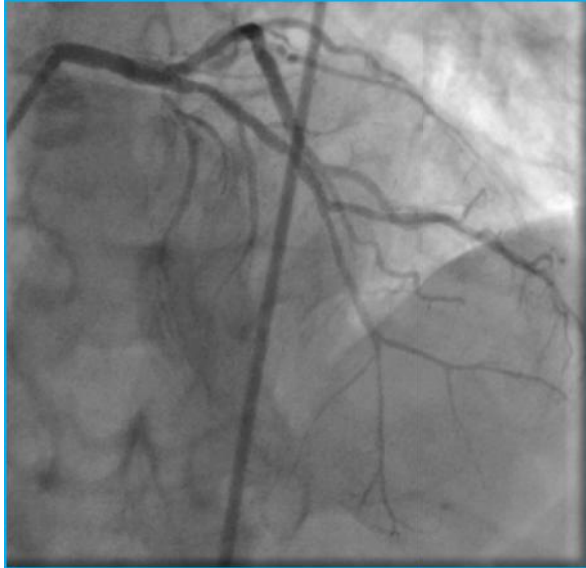
Slika 48. a) LAD ostijalno okludirana, TIMI 0; b) protok kroz LAD TIMI 1 nakon postavljanja koronarne žice u distalni deo LAD.



Slika 48. c) Aspiracija sa Eliminate 3 do distalnog dela LAD; d) Protok kroz LAD TIMI 3, nakon aspiracije.



Slika 48. e) Ciljna lezija na ostijumu LAD bez vidljivih tromba; f) Završni snimak nakon implantacije stenta.



Slika 48. g) Završni snimak posle određivanja IMR=11,6; IMRcorr 9,0; CFR 3,1, TIMI 3, MBG 2. SRS =1 posle 4 meseca, EF 52%. Ukupno vreme ishemije 280 min, bolesnikovo odlaganje 150 min.

2.5 Kriterijumi za uključivanje u studiju

U studiju su uključeni sledeći STEMI bolesnici (Slika 8 i 9):

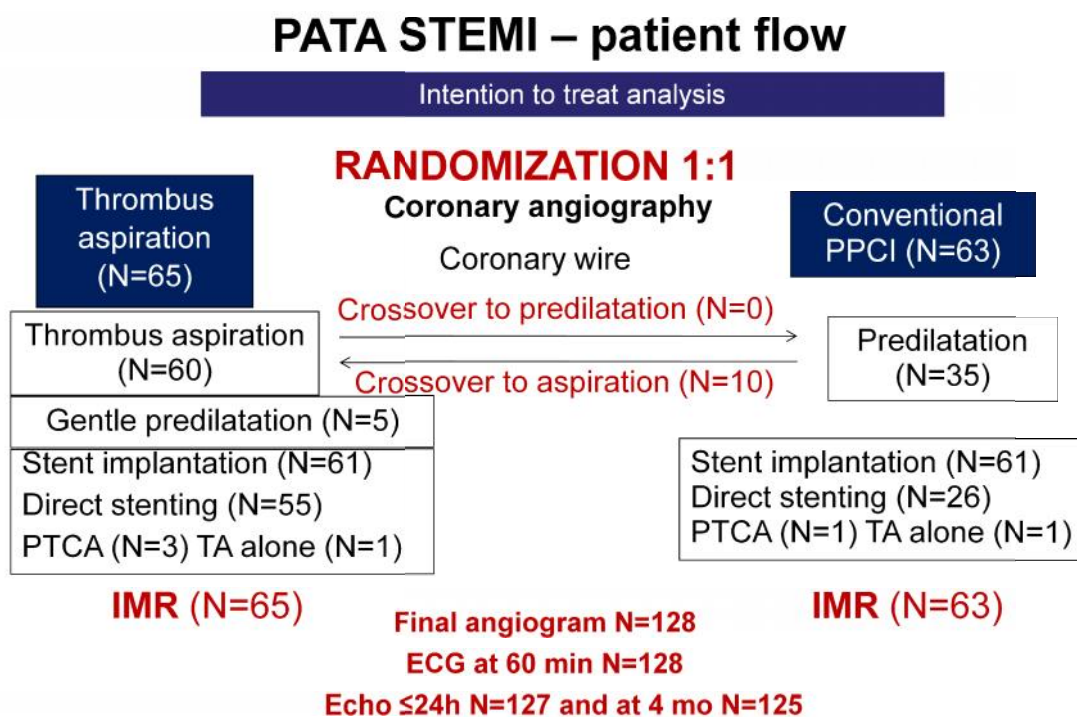
1. Hemodinamski stabilni bolesnici (sistolni krvni pritisak >90 mmHg)
2. prvi STEMI
3. potpuno pPCI unutar 12 sati od početka bola u grudima koji je trajao više od 30 minuta,
4. perzistentna elevacija ST segmenta ≥ 1.5 mm u ≥ 2 uzastopna odvođa na elektrokardiogramu
5. potpisani informisani pristanak su uključeni u studiju.

2.6 Kriterijumi za isključivanje iz studije

Osnovni klinički kriterijumi za isključenje iz studije su:

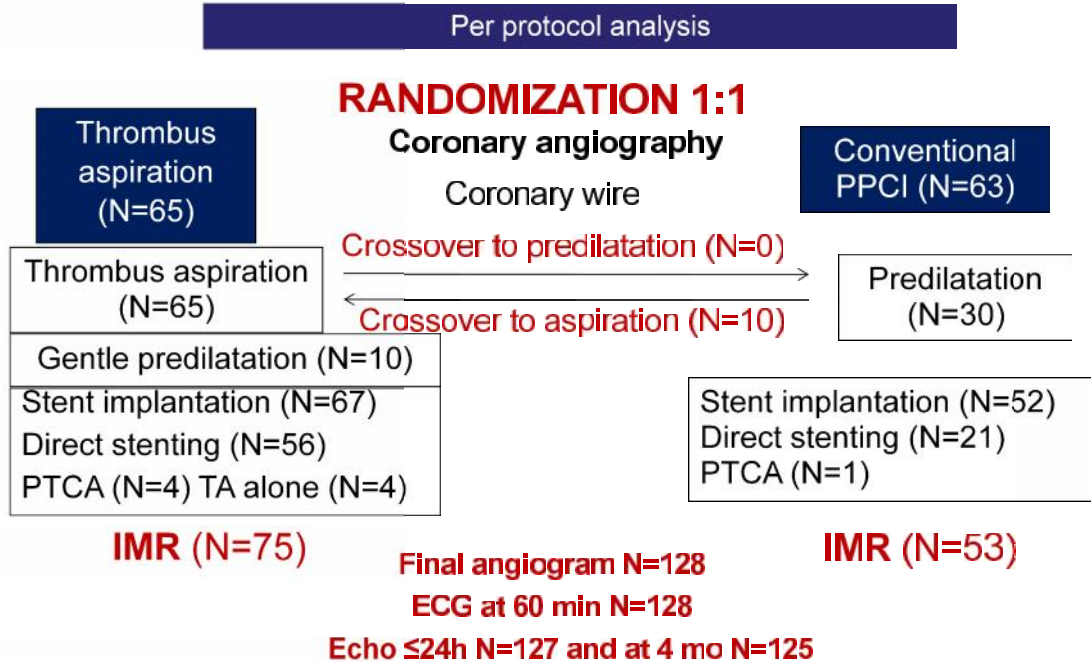
1. spasavajuća PCI,
2. tromboza stenta,

3. prethodni CABG,
4. kardiopulmonalna resuscitacija,
5. velika hirurgija ili aktivno krvarenje unutar 6 nedelja,
6. alergija na aspirin, klopidogrel ili heparin,
7. kardiogeni šok,
8. teška opstruktivna pulmonalna bolest,
9. AV blok drugog i trećeg stepena ili
10. trenutno u eš e u nekoj drugoj klini koj studiji.
11. Kritična stenozna glavnog stabla leve koronarne arterije (LMCA) je bila jedini angiografski kriterijum za isključivanje.



Slika 9. Prikaz lečenja bolesnika prema “nameri da se leži”. ITT analiza. Nežna predilatacija je obuhvatila 5 bolesnika iz “crossover”-a i 5 bolesnika kod kojih je bila neophodna predilatacija da bi aspiracioni kateter prošao ciljnu leziju 10 mm.

PATA STEMI – patient flow



Slika 10. Prikaz le enja bolesnika prema protokolu studije. PP analiza.

2.7 Primarni cilj studije

Kada je perfuzija miokarda bila primarni cilj u prethodnim randomizovanim studijama, ona je procenjivana na osnovu angiografskih ili elektrokardiografskih (EKG) parametara koji imaju svoja zna ajna ograni enja. Posledi no, fiziološkiji pristup je izabran za procenu perfuzije miokarda u ovom doktoratu, tako da je otpor mikrovaskularnog korita procenjen pomo u indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR).

Primarni cilj je grupna srednja vrednost IMR (izražen u jedinicama (U) i zaokružen na jednu decimalu), zasnovana na jednom merenju kod svakog pojedina nog bolesnika, nakon završene pPCI sa ili bez aspiracije tromba. IMR je odre en kod svih bolesnika posle uspešne pPCI definisane kao postizanje koronarnog protoka (TIMI flow 2) i rezidualne dijametar stenozе (DS) manje od 30%. Bolesnici kojima je neophodna hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) tokom indeksne hospitalizacije ili oni kod kojih nije postignuta uspešna reperfuzija (perzistiraju a ishemija: stalan bol u grudima, elevacija ST segmenta i koronarni protok TIMI 0 or 1) nisu uklju eni u studiju.

2.8 Koronarna fiziologija

IMR, kao kvantitativni i invazivni metod za procenu miokardne perfuzije, ispitivan je na animalnim modelima (27), kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (28) i u maloj grupi bolesnika sa STEMI (23). Pokazano je da IMR bolje predvi a veli inu infarkta i oporavak funkcije leve komore posle primarne PCI nego rezolucija elevacije ST segmenta ili MBG (23). Mogu a prednost IMR-a u odnosu na standardne metode za procenu funkcije mikrocirkulacije su njegova kvantitativnost i nezavisnost od stanja epikardnih koronarnih arterija (28). Merenje IMR-a pomo u koronarne žice sa senzorom na vrhu za pritisak i temperaturu (Certus, St Jude Medical, St Paul, MN) može da se izvede lako, bezbedno i brzo. IMR se definiše kao koli nik distalnog koronarnog pritiska (vrh žice u distalnoj tre ini IRA) i protoka tokom maksimalne hiperemije. IMR se izra unava kao koli nik distalnog koronarnog pritiska i inverzije prose nog vremena prolaska fiziološkog rastvora na sobnoj temeperaturi. Još jednostavnije, IMR se izra unava kao proizvod distalnog pritiska u IRA i prose nog vremena prolaska (“mean transit time”, Tmn) (Slika 11) (27).



Slika 11. Izra unavanje IMR. $IMR = P/F = Pd - Pv / (1/Tmn) = Pd * Tmn$ (mmHg*s).

$IMR = 63 * 0,20 = 12,6$ U. CV Tmn rest=12,9%. CV Tmn hyp=7,9%. CV=koeficijent varijacije; F=protok; P=pritisak; Pd=pritisak u distalnoj tre ini infarktne arterije; Pv=venski pritisak; Tmn=srednje vreme prolaska.

Osnovno prose no vreme prolaska (u miru) fiziološkog rastvora se određuje tako što se 3 ml fiziološkog rastvora na sobnoj temperaturi ubrizga u IRA preko katetera vodi a 3 puta, u razmaku od po par sekundi, vreme svakog prolaska se snimi i sam aparat (RadiAnalyzer, St Jude Medical) prikaže na monitoru prose nu, srednju vrednost vremena prolaska (T_{mn}). Nakon merenja i izra unavanja prose nog vremena prolaska u miru, pristupalo se merenju i izra unavanju prose nog vremena prolaska u uslovima maksimalne hiperemije. Ravnotežno stanje (“steady state”) maksimalne hiperemije se postizalo intravenskom infuzijom adenzina u dozi od 140 mcg/kg/min kroz uvodnik od 6F postavljen u levu femoralnu venu. Koriš en je adenzin u prahu koji je rastvoren u fiziološkom rastvoru u koncentraciji 3mg/ml u ampulama od 5 ml, ispitan i testiran da nema primesa na Institutu za imunologiju i virusologiju, Torlak (Beograd). Dobijena koncentracija adenzina je dozvoljavala lako prera unavanje potrebne koli ine adenzina, masa bolesnika u kilogramima puta 3. Na primer, $80 \text{ kg} \times 3 = 240 \text{ ml/h}$. Ta brzina je podešena na infuzionoj pumpi velikog volumena, špric od 60 ml je pomo u drža a fiksiran na infuzionu pumpu, i spojen za plasti nim nastavkom za bo ni nastavak uvodnika od 6F. Vazduh iz sistema je izba en kroz ovaj sporedni nastavak pomo u slavнице, rastvor adenzina doveden do sporednog nastavka i sistem je na taj na in pripremljen za intravensku infuziju adenzina. Dok se Certus žica nalazi na istom mestu u distalnoj tre ini IRA, po ne se sa intravenskom infuzijom adenzina, prate kriva pritiska u aorti, ritam i frekvenca srca. Posle 60-90 sekundi infuzije adenzina, zavisno od toga da li je došlo do pada pritiska u aorti i njegovog održavanja na dostignutoj vrednosti, pristupalo se brzom ($<0,3$ sekunde) ubrizgavanju 3 ml fiziološkog rastvora na sobnoj temperaturi u 3 navrata. Svaki put je RadiAnalyzer zabeležio vreme prolaska i na kraju izra unao prose no vreme prolaska (T_{mn}). Ta vrednost je pomnožena sa distalnim pritiskom pri maksimalnoj hiperemiji i tako je dobijena vrednost IMR. Formula za izra unavanje IMR može da preceni pravu vrednost mikrovaskularnog otpora u prisustvu zna ajnih kolaterala. To se dešava jer srednje vreme prolaska pri maksimalnoj hiperemiji odražava koronarni, a ne miokardni protok. Zbog toga, složenija formula za izra unavanje IMR (korigovani IMR, IMR_{corr}), koja obuhvata i merenje pritiska u kapilarima IRA (coronary wedge pressure) je koriš ena u ovoj studiji (29). Nakon implantacije stenta u IRA, semikomplijantni balon dijametra jednakog dijametru balona nosa a prethodno implantiranog stenta, i kra i od stenta, je otvoren na 2-4 atm do pada krive distalnog koronarnog pritiska merenog pomo u Certus žice postavljene u distalnoj tre ini IRA. Dobijene vrednosti predstavljaju sistolni, dijastolni i srednji koronarni “wedge”

pritisak koji odgovara kapilarnom pritisku infarktne arterije. Poznato je da se koronarni wedge pritisak >30 mmHg sre e samo u prisustvu kolateralnog protoka (121). Frakcioni kolateralni protok je izra unavan kao koli nik srednjeg koronarnog wedge pritiska i srednjeg aortnog pritiska (88). Insuflacija balona pri odre ivanju koronarnog wedge pritiska nije prelazila 6 atm, da ne bi došlo do distalne embolizacije atero-tromboti nog materijala i pove anja mikrovaskularnog otpora. Korigovani IMR (IMRcorr) je izra unavan prema formuli $IMR=PaTmn [(Pd-Pw)/(Pa-Pw)]$ (29). Nakon odre ivanja koronarnog wedge pritiska, FFR žica je postavljena u distalnu tre inu susedne neinfarktne koronarne arterije radi odre ivanja IMR u susednoj neinfarktnoj arteriji, zajedno sa CFR i FFR, ukoliko je u toj arteriji postojala stenoza $<70\%$ dijametra stenozе procenjena golim okom. Ukoliko je stenoza u susednoj neinfarktnoj arteriji bila $\geq 70\%$ onda IMR nije ni odre ivan u toj arteriji, i ta stenoza je planirana za PCI u periodu 1-3 meseca nakon primarne PCI. Ukoliko je u istoj arteriji izmeren $FFR < 0,80$, onda je ta stenoza planirana za PCI u periodu 1-3 meseca nakon primarne PCI. U slu aju da je došlo do pove anja stenozе u susednoj neinfarktnoj arteriji nakon plasiranja Certus žice, uz pojavu ST elevacije i eventualno bola u grudima, koji ne prolaze na intrakoronarni bolus Ntg, indikovana je implantacija stenta. Nakon merenja IMR u susednoj neinfarktnoj arteriji, IMR je odre ivan u kontralateralnoj arteriji ukoliko je stenoza $<70\%$ dijametra stenozе. Uz izmeren IMR, zabeležene su i vrednosti CFR i FFR. Ukoliko je na kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji postojala stenoza $\geq 70\%$, IMR nije odre ivan. IMR je meren u neinfarktним arterijama da bi se odredila bazalna vrednost mikrovaskularne rezistencije, odnosno dokazalo da je IMR povišen u IRA u odnosu na neinfarktne arterije. Saopšteno je da je varijansa merenog IMR bila manja od 10% (28).

2.9 Sekundarni ciljevi

Sekundarni ciljevi pretpostavljaju pore enje izme u dve grupe u pogledu:

stepena perfuzije miokarda („myocardial blush grade“, MBG) na završnom koronarogramu;

rezolucije elevacije ST segmenta na 60 min nakon završene pPCI;

distalna embolizacija ili no-reflow fenomen;

veli ina infarkta izražena kao površina ispod krive osloba anja kreatin kinaze (AUC CK) odnosno CK-MB, kao i maksimalne vrednosti CK i troponina (Tn);

remodelovanje leve komore procenjeno pomoću u ehokardiografskih indeksa;

uestalost glavnih neželjenih srano-cerebralnih događaja (smrt, reinfarkt miokarda, šlog, revaskularizacija ciljnog suda (TVR) ili hospitalizacija zbog srane insuficijencije) na 1, 6 i 12 meseci.

Tehnički uspeh ili uspeh sredstva aspiracionog katetera Eliminate3 (Terumo Europe, Leuven, Belgium) su procenjeni kao sposobnost da se kateter postavi 10 mm distalno u odnosu na mesto ciljne lezije. Izvodljivost i reproducibilnost merenja IMR su takođe procenjeni. Varijansa za 3 uzastopna hiperemijska vremena prolaska (transit time, TT) koja su izražena u sekundama kao decimalni broj zaokružen na drugoj decimali. Uspešna aspiracija tromba je definisana kao histopatološki dokaz trombotičnog materijala ili aterosklerotičnog debrija.

Primarni i sekundarni ciljevi studije su analizirani za celu studijsku populaciju i prema dve randomizovane grupe sa aspiracijom tromba i kao konvencionalna pPCI.

2.9.1 Elektrokardiografija i rezolucija elevacije ST segmenta

Standardni EKG sa 12 odvoda je snimljen u sali za kateterizacije pre insercije uvodnika i na 60 minuta nakon izvlačenja katetera vodiča, kao i na 6, 12 i 24 sata nakon toga. Distanca od izoelektrične linije do elevacije ST segmenta je merena na 60 msec od J tačke. Ukupna elevacija ST segmenta je izražavana kao suma elevacija >0.1 mV u odvodima V1-6 i D1, aVL za anteriorni STEMI ili u odvodima D2,3, aVF i V4-6 za inferolateralni STEMI. Nalaz na koronarnom angiogramu je korišćen za potvrdu lokacije infarkta. Kada je IRA bila prednje descendentna grana leve koronarne arterije (LAD) ili neka od njenih grana, STEMI je označen kao anteriorni, i kada je IRA desna ili cirkumfleksna koronarna arterija, lokacija infarkta je označena kao inferiorna, inferolateralna ili inferoposterolateralna. Rezolucija elevacije ST segmenta je bila jednaka razlici između sume elevacija ST segmenta u svim odvodima na osnovnom EKG-u, pre uvođenja uvodnika, i sume elevacija ST segmenta u svim odvodima na EKG-u na 60 min od izvlačenja katetera vodiča i klasifikovana je kao kompletna ($>70\%$), delimična ($30-69\%$) ili odsutna ($<30\%$), tj. perzistentna elevacija ST segmenta (6, 17).

2.9.2 Koronarna angiografija i stepen miokardnog ispiranja (MBG)

Koronarni angiogram dobijen na početku i na kraju procedure, posle merenja IMR, je korišćen za analizu: određivanje koronarnog protoka i stepena miokardne perfuzije. Završni koronarni angiogram je načinjen u dva suprotna ugla posmatranja tokom najmanje 3 srčanog ciklusa nakon ispiranja kontrasta iz IRA da bi se omogućila procena MBG. Snimci su načinjeni nakon intrakoronarnog davanja bolusa nitroglicerina od 200 mcg, ukoliko sistolni KP nije bio <90 mmHg. Koronarni protok je procenjivan u IRA kao što je to opisano u TIMI studiji (13) na početku, nakon prolaska koronarne žice, nakon aspiracije tromba ili predilatacije balon kateterom, nakon implantacije stenta i nakon eventualne postdilatacije. Stepenn miokardne perfuzije je procenjen na osnovu renije opisane semikvantitativne skale (14):

0 – nema miokardnog ispiranja (no myocardial blush);

1 – minimalno miokardno ispiranje, minimalna količina kontrasta ulazi u mikrocirkulaciju;

2 – umereno miokardno ispiranje, manje od ispiranja susedne (ipsilateralne) ili kontralateralne neinfarktne arterije;

3 – normalno miokardno ispiranje, slično miokardnom ispiranju ipsilateralne ili kontralateralne neinfarktne arterije. Perzistentno ispiranje miokarda (“staining”) dešava se usled curenja kontrasta u intersticijum i klasifikuje se kao stepen 0.

Distalna embolizacija je definisana kao defekt u kontrastnom punjenju arterije ili nagli prekid IRA ili neke njene grane distalno od mesta ciljane lezije (15). Trombus je angiografski definisan kao defekt u kontrastnom punjenju arterije, kao rasvetljenje okruženo kontrastom ili kao perzistiranje kontrasta (16). Korišćena je TIMI skala za klasifikaciju velikih koronarnih tromba (47).

Gradus 0: nema angiografskog dokaza za postojanje tromba

Gradus 1: angiografski znaci koji ukazuju na postojanje tromba

Smanjena gustina kontrasta

Rasvetljenje kontrasta (“haziness”)

Nepravilne konture lezije

Gladak konveksan meniskus na mestu totalne okluzije

Sugestivna, ali ne vrsta dijagnoza tromba

Gradus 2: definitivno prisustvo tromba u više angiografskih projekcija

Izrazito nepravilna kontura lezije sa značajnim defektom u punjenju kontrasta – najveća dimenzija tromba $< 1/2$ dijametra krvnog suda

Gradus 3: definitivno prisustvo tromba u više angiografskih projekcija

Najveća dimenzija tromba $> 1/2$ i < 2 dijametra krvnog suda

Gradus 4: definitivno prisustvo velikog tromba

Najveća dimenzija tromba > 2 dijametra krvnog suda

Gradus 5: definitivna potpuna trombotična okluzija krvnog suda

Konveksna margina koja se boji kontrastom, traje nekoliko srčanih ciklusa

Problem kod tromba gradusa 5 je što se ne zna da li je potpuna okluzija IRA posledica velikog plaka i manjeg tromba, ili je posledica ogromnog tromba. Ova dilema ima značaj za izbor strategije u pPCI. Da bi se ovo ograničeno jednostavne i univerzalno prihvaćene TIMI klasifikacije veličine tromba prevazišlo, u studiji je korišćena i restratifikacija tromba gradusa 5 (48) na osnovu koronarnog angiograma nastalog nakon prolaska koronarne žice ili malog balona kroz trombotično okludiranu IRA. Dakle, posledični koronarni angiogram omogućuje restratifikaciju tromba gradusa 5 na osnovu rezidualnog tromba na sledeći način:

nema rezidualnog tromba – gradus 0

mali rezidualni tromb – gradus 1–3

veliki rezidualni tromb – gradus 4

TIMI stepen koronarnog protoka je procenjen na početnom i na završnom koronarnom angiogramu, dok su MBG i distalna embolizacija procenjeni na završnom koronarnom

angiogramu. Koronarne angiograme su analizirani eksperti koji nisu znali koja je strategija korišćena, aspiracija tromba ili konvencionalna pPCI.

2.9.3 Enzimski procena veličine infarkta i površina ispod krive oslobođenja CK (AUC CK)

Velicina infarkta je definisana kao površina ispod krive (area under the curve, AUC) oslobođenja enzima kreatin kinaze (CK). Enzim CK je izabran za referentni u odnosu na druge enzime frakciju CK odnosno CK "myocardial band" (MB) i Troponin I (TnI) obzirom da se najredovnije određuje u rutinskoj praksi u Biohemijskoj laboratoriji Urgentnog centra. Procena koncentracije CK i CK MB u serumu je vršena pomoću aparata Cobas 6000, ROCHE, i njegovog modula za biohemiju Cobas c 501 (spektrofotometrijska metoda) i TnI pomoću aparata ADVIA Centaur XP SIEMENS (hemi luminiscentno imunološka metoda) u Biohemijskoj laboratoriji Urgentnog centra. Korišćeni su koncentracija CK i CK MB pre pPCI, i na 6,12,18,24, 48 i 72 sata posle pPCI. Uzorak krvi za određivanje vrednosti Tn uzet je još i na 96 sati nakon pPCI. Vreme uzimanja svakog uzorka krvi nakon pPCI je zabeleženo. Vrednost AUC je računata pomoću metode linearnog trapezoida (18). Ako je vrednost enzima pre pPCI ili na 72 (96 sati za TnI) sata nakon pPCI nedostajala, zabeležena je vrednost 0, dok nedostajuće intermedijerne vrednosti su zamenjene linearnom interpolacijom (19).

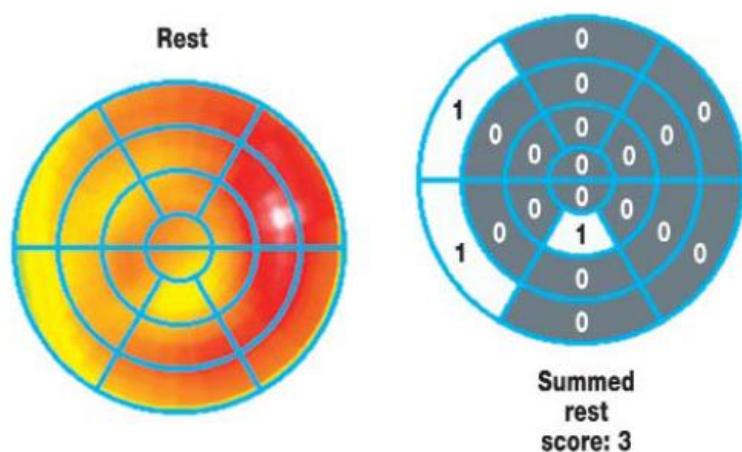
2.9.4 Ehokardiografija i indeksi remodelovanja leve komore

Inicijalni transtorakalni ehokardiogram je urađen unutar 24 sata od pPCI. Ponovni transtorakalni ehokardiogram je urađen 4 meseca (± 15 dana) posle indeksne procedure. Sistolna funkcija leve komore (LV) je procenjena pomoću standardnih parametara kao što su ejeckiona frakcija leve komore (LV EF), indeks skora pokretljivosti zidova leve komore ("wall motion score index", WMSI) i indeks udarnog volumena ("stroke volume index"). WMSI je određivao iskusni ehokardiografista koji nije bio upoznat sa strategijom lečenja bolesnika korišćenjem 17-segmentnog modela (20). Svaki segment je vizuelno analiziran i skorovan od 1 do 5 (1 = normalan ili hiperkinetičan, 2 = hipokinetičan, 3 = akinetičan, 4 = diskinetičan, i 5 = aneurizma). WMSI je računat kao suma segmentnih skorova podeljena sa brojem vizualizovanih segmenata. Procenat promene u WMSI na praćenju (follow-up) je računat kao količnik razlike WMSI na praćenju (4 meseca) i osnovnog WMSI (unutar 24 sata), podeljen sa osnovnim WMSI (unutar 24 sata), i pomnožen sa 100%. Remodelovanje LV je definisano kao povećanje end-dijastolnog

volumena LV (EDV LV) za >20% na pra enju u odnosu na osnovni EDV LV. Na osnovu Doppler-a dobijen indeks miokardne performanse (myocardial performance index, MPI), je definisan kao suma vremena izovolumne kontrakcije i vremena izovolumne relaksacije (isovolumic relaxation time) podeljena sa vremenom ejakcije (ejection time) (21). MPI može biti prediktor budu eg razvoja sr ane insuficijencije. Indeks sferi nosti (sphericity index, SI) je definisan kao EDV podeljen sa volumenom sfere, iji je dijametar glavna end-dijastolna duga ka osovina. SI omogu uje ranu identifikaciju remodelovanja LV (22).

2.9.5 SPECT

Kompjuterizovana tomografija emisijom jednog fotona ili jednofotonaska emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT) je ra ena u periodu 7-21 dan i nakon 4 meseca (± 15 dana) kod svih bolesnika koji su bili hemodinamski stabilni i koji su dali pismeni pristanak (i nisu ga povukli) da u estvuju u studiji. Sva ispitivanja sa radioobeleživa em Tc-99m sestamibi na SPECT-u radila su tri doktora slepa za metod le enja bolesnika. Sve dobijene podatke i nalaze su ponovo pregledala dva iskusna specijalista nuklearne medicine. Odre eni su sa uvanost miokarda kao razlika izme u defekta perfuzije na 4 meseca od pPCI i inicijalnog defekta perfuzije u procentima površine miokarda leve komore. Odre ena je i kona na veli ina infarkta kao procentualni defekt perfuzije na 4 meseca pra enja (10). Za pacijente koji su imali smrtni ishod pre SPECT-a upisana je vrednost veli ine infarkta koja odgovara 75. percentilu u grupi sa aspiracijom. Odre eni su i slede i parametri: zbirni skor u miru (“summed rest score”, SRS), EDV, ESV i EF leve komore (Slika 12).



Slika 12. Određivanje zbirnog skora u miru (SRS).

Pacijent je prvo primao intravensku injekciju radioobeleživa a od $700 \pm 10\%$ MBq ^{99m}Tc -sestamibi da bi se odredio inicijalni perfuzioni defekt ili površina pod rizikom. Ograničeni ("gated") SPECT je potom urađen unutar 8 sati pomoću rotirajuće gama kamere sa visokom rezolucijom. Vreme akvizicije je variralo između 25 i 60 sekundi po projekciji, zavisno od vremena koje je proteklo od injekcije radio obeleživa. Slikanje je ograničeno na 8 slika ("frames") po srčanom ciklusu. Nisu korišćene korekcije za raspršeno ili oslabljeno zračenje. SPECT je zakazan za 4 meseca da bi se odredila konačna veličina infarkta korišćenjem istog protokola kao i pri inicijalnoj studiji. Slike su analizirane sa programom za kvantitativna merenja QPS i QGS, (Cedars-Sinai Medical Center) koje je ekstenzivno ispitano i korišćeno (150). Za svakog pacijenta su određeni inicijalni perfuzioni defekt i perfuzioni defekt na pragu, a njihova razlika predstavlja stepen sa uvanosti miokarda, izražen kao procenat površine miokarda leve komore. Indeks sa uvanosti je računat kao količnik sa uvanosti miokarda i inicijalnog defekta perfuzije.

2.9.6 Glavni neželjeni srčani i cerebralni događaji (MACCE)

Glavni klinički događaji su prikupljeni u bazu podataka tokom intrahospitalnog lečenja i perioda kliničkog praćenja. Podaci koji su dobijeni tokom kliničkog praćenja bolesnika (smrt, šlog, ponovni infarkt, anginozni status, pojava ili pogoršanje srčane insuficijencije, klinički izazvana revaskularizacija miokarda kao i hospitalizacija zbog zastojne srčane insuficijencije, krvarenja i vaskularne operacije) unášeni su u elektronsku bazu podataka i CRF. podaci su dobijeni prilikom kliničkog, ambulantnog pregleda ili telefonskim putem.

2.10 Histopatološka analiza

Efikasnost manuelne aspiracije tromba može da zavisi od starosti i sastava koronarnog tromba. Stoga, sav aspiriran materijal je analiziran histopatološki. Odmah nakon aspiracije (Slika 13), materijal je postavljen u 4% neutralno puferisan formaldehid na sobnoj temperaturi tokom najmanje 24 sata. Aspiriran materijal je potom dehidrisan alkoholima rastu ih koncentracija, prosvetljava u ksilolu i kalupljen u Paraplastu aparatom za kalupljenje (Tissue Tech II Tissue

Embedding Center). Kalupi tkiva su serijski se eni mikrotomom (Leica Reinhart Austria i Leica SM 2000 R) na ise ke debljine 4-5 μm . Serijski ise ci prikupljeni su sa najmanje 6 razli itih nivoa i to najmanje po 2 ise ka sa svakog nivoa. Ovi ise ci su bojeni za histološko ispitivanje i imunohistohemijske analize. Prvo su bojeni hematoksilinom i eozinom. Prisustvo kolagena tipa I u organizovanim trombima dokazivano je bojenjem kolagena po Maloriju (Mallory) i Van Gizonu (Van Gieson). Za morfolosku analizu koriš en je opti ki mikroskop Olympus BX41. Nalaz je dokumentovan mikrofotografijama za svakog pacijenta posebno, digitalnom kamerom Olympus C – 5060 wide zoom i programom Olympus DP-soft Image Analyzer. U zavisnosti od potrebne preciznosti analize koriš ena su sva dostupna uvelicanja opti kog mikroskopa (40x, 100x, 200x , 400x i 1000x).



Slika 13. Aspiriran veliki crveni tromb pre stavljanja u 4% neutralno puferisan form-aldehid za hematoksilin-eozin i imunohistohemijsko bojenje.

2.10.1 Morfometrijska analiza

Na najmanjem uveli anju opti kog mikroskopa Olympus BX41 odre ivana je veli ina tromba: najve a dužina, najve a širina i ukupna površina digitalnom kamerom Olympus C – 5060 sa širokim zumom i programom Olympus DP-soft Image Analyzer.

2.10.2 Priprema aterotromboti nog aspirata za imunohistohemijsku analizu

Parafinski kalupi tkiva prethodno pripremljeni za svetlosnu mikroskopiju koriš eni su za imunohistohemiju. Ise ci za imunohistohemijsku analizu su deparafinisani i ispirani TBS-Tween puferom (Tris buffer saline) pH=7,4 u toku 10 minuta. Potom je vršeno demaskiranje antigena

odgovaraju om metodom. Razblaženje koncentrovanih komercijalno dostupnih antitela vršeno je koriš enjem TBS-Tween pufera, pH vrednosti 7,4 ili komercijalno dostupnim diluentom (Large Volume UltraAb Diluent, Thermo Scientific LabVision, TA-125-UD).

Delovanje endogene peroksidaze blokirano je 3% rastvorom vodonik peroksida ili komercijalnim preparatom (Large Volume Hydrogen Peroxide Block, Thermo Scientific LabVision, TA – 060-HP) u toku 5 do 15 minuta. Potom je nanošen komercijalni rastvor (UltraV Block, Thermo Scientific LabVision, TA – 060 - UB) radi blokiranja nespecifi nog bojenja.

Reakcija je razvijana primenom sistema UltraVision (Thermo Scientific LabVision) i primenjivana je slede a procedura. Nakon ispiranja TBS-om na ise ke je dodat obeleženi “link” koji deluje 15 minuta u mraku. “Link” sadrži odgovaraju e biotinom obeleženo sekundarno antitelo u rastvoru PBS (phosphate buffered saline), uz dodatak proteinskog “nosa a” i 15 mM natrijum-azida. Potom su ise ci ispirani TBS-Tween puferom i inkubirani sa streptavidin peroksidaznim obeleživa em u trajanju od 10 minuta. Ovaj rastvor sadrži streptavidin konjugovan s peroksidazom rena u PBS-u, proteinski nosa i antimikrobne agense. Ise ci su ponovo ispirani TBS-Tween puferom i izlagani delovanju rastvora hromogena DAB (diaminobenzidin) u trajanju od 10 minuta. Potom su ise ci ispirani TBS-Tween puferom i kontrastno bojeni Majerovim (Mayer) hematoksilinom (Merck, 1092490500) 30 sekundi. Ise ci su dehidratirani alkoholima rastu e koncentracije, prosvetljavani ksilolom i pokriveni pomo u DPX-a.

Sva imunohistohemijska bojenja izvedena su uz kontrolu kvaliteta i specifi nosti bojenja, primenom pozitivnih i negativnih kontrola prema preporukama UK NEQAS (UK National External Quality Assessment for Immunocytochemistry). Negativne kontrole dobijene su izostavljanjem primarnog antitela.

Dvostruka bojenja primenjivana su za identifikaciju glatkomiši nog aktina alfa i Ki67 proliferativnog markera. Za dvostruka imunohistohemijska bojenja koriš en je sistem Multi Vision Polymer Detection System (TL-012-MHRA, Thermo Scientific LabVision).

Integralni pregled svih analiziranih antigena i koriš enih vizualizacionih metoda dat je u Tabeli 16.

Tabela 16. Prikaz analiziranih antigena i vizualizacionih metoda

Primarni antiserum	Imunogen	Proizvođa (Kataloški broj)	Pretretman za demaskiranje antigena	Razblaženje	Vizualizaciona metoda/ hromogen
Vimentin (monoklonski mišji anti-vimentin)	Proišeni vimentin izolovan iz sojiva oka goveda	DAKO (M 7020)	10 mM citratni pufer pH 6, 21 min, mikrotalasna peonica (800 W)	1:50	UltraVision/HRP DAB Multi Vision Polymer Detection System/ Anti Mouse-HRP+Anti Rabbit-AP
Dezmin (monoklonski mišji anti-humani)	Dezmin izolovan iz humanih mišja	DAKO (M 0760)	10 mM citratni pufer pH 6, 25 min, mikrotalasna peonica (800 W)	1:50	
Glatkomišini aktin (monoklonski mišji anti-humani)	N-terminalni deka-peptid humanog - glatkomišnog aktina	DAKO (M 0851)	10 mM citratni pufer pH 6, 21 min, mikrotalasna peonica (800 W)	1:50	
Aktin, klon HHF35 (monoklonski mišji)	Ekstrakt humanog miokarda	Thermo Scientific LabVision (MS-742-S0)	10 mM citratni pufer pH 6, 21 min, mikrotalasna peonica (800 W)	1:50	
CD31 (PECAM-1) (monoklonski mišji anti-humani)	Izolovane membrane elija slezine pacijenta s leukemijom upastih elija	Thermo Scientific LabVision (MS-353-S0)	10 mM EDTA pH 8, 21 min, mikrotalasna peonica (800 W)	1:50	
CD34, klasa II (monoklonski mišji anti-humani)	Membrane endotelnih elija humane placente	DAKO (M 7165)	10 mM EDTA pufer pH 8, 25 min, mikrotalasna peonica (800 W)	1:25	
CD105 (endoglin/TGF-beta 1/3 receptor) (monoklonski mišji)	Purifikovani GP160 elijske membrane non-T/non-B elija akutne limfoblastne leukemije	Thermo Scientific LabVision (MS-1290-PO)	Enzimaska digestija proteazom XXV, 10 min, 37°C	1:25	

VEGFR2 (Flk-1/KDR) (poliklonski ze ji)	C-terminus prekursorske forme mišjeg Flk-1	Thermo Scientific LabVision (RB-1526- P0)	10 mM citratni pufer pH 6, 21 min, mikrotalasna pe nica (800 W)	1:25	
eNOS (endotelna nitrit oksid sintaza) (poliklonski ze ji)	C-terminus humane eNOS	Thermo Scientific LabVision (RB-9279- P0)	10 mM citratni pufer pH 6, 21 min, mikrotalasna pe nica (800 W)	1:50	
Ki-67 (monoklonski mišji anti- humani)	Humani rekombinantni peptid: 1002bp Ki- 67 cDNA fragment	DAKO (M 7240)	10 mM citratni pufer pH 6, 21 min, mikrotalasna pe nica (800 W)	1:50	

2.10.3. Priprema aterotromboti nog aspirata za elektronsku mikroskopiju

Drugi deo tromboti nog materijala, ako je dostupan, fiksiran je imerzionom metodom postupkom u 2% glutaraldehydu u 0,1 mol/dm³ kokodilatnom puferu (pH=7.4) i uvan na +4C tokom najmanje 24 sata za elektronsku mikroskopiju. Kakodilatni pufer pripremljen je u vidu vodenog rastvora natrijum kakodilata (C₂H₆AsO₂Na x 3 H₂O). Potom su uzorci pažljivo ispirani u kakodilatnom puferu i primenjena je postfiksacija 1% rastvorom osmijum tetroksida (OsO₄) u 0,1 mol/dm³ kakodilatnom puferu u toku jednog asa na +4°C.

Posle dehidracije uzorci su ukalupljeni u etvorokomponentnoj smoli sa injenoj od: 1. epoxy embedding medium (Fluka Chemika), 2. dodeceny succinic anhidride - C₁₆H₂₆O₃ (DDSA, Fluka Chemika), 3. epon hardener methyl nadic anhydride - C₁₀H₁₀O₃ (MNA, Fluka Chemika) i 4. epon hardener accelerator N-benzildimethylamine - C₆H₅.CH₂.N(CH₃)₂ (BDMA, Agar Scientific Ltd). Smola sa uzorcima ostavljena je da polimerizuje na temperaturi od +60 °C u toku najmanje 36 asova.

Blokovi aterotromboti nog aspirata su potom se eni ultramikrotomom (Leica Ultracut UCT, Austria). Prvo, ise eni su polutanki ise ci (1 µm), obojeni toluidin blue bojom i analizirani

Olympus BX41 svetlosnim mikroskopom. Svi iseći analizirani su Olympus C5060-ADU digitalnom kamerom sa širokim zumom uz pomoć Olympus DP-soft Image Analyzer programa.

Potom su ultratanki iseći formirani iz reprezentativnih područja. Ultratanki iseći kontrastirani su uranil acetatom ($(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{UO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) i olovo citratom ($\text{Pb}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) i analizirani transmisionim elektronskim mikroskopom (Fei Morgagni 268D, Netherland). Mikrofotografije su napravljene uz pomoć digitalne kamere MegaViewIII Soft Imaging System (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Münster, Germany).

2.10.4. Priprema tkiva iz parafinskih kalupa za elektronsku mikroskopiju

Novoformirani vaskularni tubusi i grupe elija imunoreaktivnih na glatkomišini aktin alfa, posebnom metodom su iz parafinskih kalupa pripremljene za elektronsku mikroskopiju da bi morfologija ovih struktura bila analizirana i potvrđena na ultrastrukturnom nivou.

Pomoću mikrotomskog noža, odabrani segment je isećen iz parafinskog kalupa i pripremljen za elektronsku mikroskopiju sledećim postupkom. Najpre je tkivo deparafinisano ksilolom, potom je hidratizirano alkoholima opadajućih koncentracija i ispirano u PBS-u. Tkivo je zatim fiksirano u glutaraldehidu u toku jednog sata, ispirano kakovim puferom i postfiksirano osmijum-tetroksidom u trajanju od pola sata. Dalja procedura za pripremu tkiva identična je onoj opisanoj u prethodnom poglavlju 2.4.6.3.

2.11 Definicije

Primarni cilj studije je definisan kao srednja vrednost IMR_{corr}. IMR_{corr} je računat kao IMR korigovan za vrednost srednjeg koronarnog “wedge” pritiska koji je izmeren unutar infarktne arterije: $\text{IMR}_{\text{corr}} = \text{Pa} \cdot \text{Tmn} \cdot (\text{Pd} - \text{Pw}) / (\text{Pa} - \text{Pw})$, Pa označava pritisak u aorti, Tmn, srednje vreme prolaska fiziološkog rastvora, Pd, pritisak u distalnoj trećini infarktne arterije i Pw, srednji koronarni “wedge” pritisak (29). CFR je računat kao količnik, $\text{CFR} = \text{Tmn}_{\text{rest}} / \text{Tmn}_{\text{hyp}}$, pri maksimalnoj hiperemiji. FFR je računat kao Pd/Pa u uslovima maksimalne hiperemije (151).

Sekundarni ciljevi su rezolucija elevacije ST segmenta, stepen miokardnog ispiranja, enzimski procenjena veli ina infarkta, remodelovanje leve komore, kona na veli ina infarkta odre ena SPECT-om i u ustalost glavnih neželjenih sr anih i cerebralnih doga aja (MACCE).

Rezolucija elevacije ST segmenta je izražena kao kontinuirana varijabla i kategorisana na kompletnu, intermedijarnu i perzistentnu ST elevaciju. Kompletna rezolucija ST segmenta je definisana kao smanjenje ukupne elevacije ST segmenta $\geq 70\%$, intermedijerna ≥ 30 i $<70\%$, i perzistentna elevacija ST kao rezolucija elevacije ST segmenta $<30\%$ (17,25). Stepen ispiranja miokarda ("myocardial blush") je odre en kao MBG 3, normalan, kada kontrast ispunjava i prazni mikrovaskularno korito za <3 sr ana ciklusa, MBG 2, ako ispiranja miokarda kontrastom traje ≥ 3 ciklusa, MBG 1 ako kontrast jedva ispunjava mikrovaskularno korito i MBG 0, ako kontrast ne ispunjava mikrovaskularno korito ili ispunjava intersticijum. Reperfuzija miokarda je procenjena na osnovu kompletne rezolucije ST segmenta i na osnovu u ustalosti MBG 0 ili 1 (25).

Enzimski procenjena veli ina infarkta je ra unata na osnovu površine krive osloba anja CK (AUC CK) (19). Akutna hiperglikemija je definisana kao glikemija $\geq 11,1$ mmol/L pre pPCI. Anemija je definisana kao Hb <120 g/L kod žena i Hb <130 g/L kod muškaraca. Hroni na bubrežna insuficijecija je definisana vrednostima kreatinina >200 mmol/L.

Remodelovanje leve komore je definisano kao kategorijska varijabla, pove anje inicijalnog EDV za više od 20% nakon 4 meseca pra enja. Ejekciona frakcija leve komore je ra unata prema Simpsonovom pravilu. WMSI je ra unat koriš enjem 17-segmentnog modela (20). Svaki segment je vizuelno analiziran i skorovan od 1 do 5 (1= normalan ili hiperkineti an, 2 = hipokineti an, 3 = akineti an, 4 = diskineti an, i 5 = aneurizma). WMSI je ra unat kao suma segmentnih skorova podeljena sa brojem vizualizovanih segmenata. Procenat promene u WMSI nakon 4 meseca je ra unat kao koli nik razlike WMSI na pra enju (4 meseca) i osnovnog WMSI (unutar 24 sata), podeljen sa osnovnim WMSI (unutar 24 sata), i pomnožen sa 100%. Odre en je i volumenski indeks sferi nosti leve komore (CSIvol) kao kao EDV podeljen sa volumenom sfere, iji je dijametar glavna end-dijastolna duga ka osovina. Sa uvanost miokarda na SPECT-u je ra unata kao razlika inicijalnog perfuzionog defekta i perfuzionog defekta na pra enju. Indeks sa uvanosti je ra unat kao koli nik sa uvanosti miokarda i inicijalnog defekta perfuzije.

MACCE je definisan kao kompozitni cilj: smrt, reinfarkt miokarda, šlog, revaskularizacija miokarda ili hospitalizacija zbog zastoje sr ane insuficijencije. Reinfarkt miokarda je definisan kao ponovna pojava bola u grudima >20 min uz re-elevaciju ST segmenta i porast kardiospecifi nih enzima. Šlog je definisan kao tranzitorni ishemijski atak sa neurološkim deficitom <24 sata, kao reverzibilni neurološki deficit <30 dana, i kao glavni šlog, koji ostavlja trajne sekvele, >30 dana. Tromboza stenta je definisana kao definitivna na koronarnoj angiografiji uz pojavu tegoba i klini ke slike akutnog koronarnog sindroma, ili kao verovatna u slu aju naprasne smrti nakon pPCI. Hospitalizacija zbog sr ane insuficijencije je definisana kao hospitalizacija <24 sata zbog le enja zastoje sr ane insuficijencije.

2.12 Vo enje CRF-a

Podaci su unošeni u elektronsku bazu podataka Cardioreport i za studiju specifi ni podaci o koronarnom protoku i koronarnoj fiziologiji u elektronskoj bazi podataka u Excel fajlu. Demografski podaci, faktori rizika i pridružene bolesti, vreme po etka bola u grudima i vreme primarne PCI, koronarografski i periproceduralni podaci su unošeni u Cardioreport i kasnije u Excel fajl i SPSS program za statisti ku analizu. Klini ki (pojava sr ane insuficijencije, smrt, reinfarkt, hitna PCI ili CABG) i laboratorijski podaci (vrednosti CK, CK-MB i troponina, hemoglobina, leukocita i glikemije na prijemu) su unošeni naknadno u Excel fajl, kao i podaci o klini kim doga ajima (smrt, re-infarkt, ponovna koronarografija ili revaskularizacija miokarda bilo PCI ili CABG, ponovna hospitalizacija zbog sr ane insuficijencije, vaskularne komplikacije ili šlog) tokom 12 meseci klini kog pra enja ovih bolesnika. Podaci sa kvantitativne analize koronarograma (QCA), ultrazvuka srca, SPECT-a i fiziološkog ispitivanja koronarnog protoka su unošeni u Excel fajl i SPSS program za statisti ku analizu.

2.13 Statisti ka analiza

2.13.1 Odre ivanje veli ina uzorka

Pretpostavljeno je da bi srednja vrednost IMR u grupi sa konvencionalnom pPCI bila 38 U, i da bi aspiracija tromba mogla da smanji srednju vrednost IMR za 26%, sa standardnom devijacijom 20 U u obe grupe. Ova vrednost od 38 U je zasnovana na srednjoj vrednosti IMR od 32 U u

prethodnoj studiji kod STEMI bolesnika (23) i na pretpostavci da se sa većim brojem STEMI bolesnika uključe oni u ovu studiju, koja ima manje kriterijuma za isključenje, na kraju biti analizirano više bolesnika sa većim odnosno starijim infarktima, i to svi bez aspiracije tromba, tako da se kod njih očekuju i veće vrednosti IMR. Veličina relativnog smanjenja rizika za IMR bila bi barem onolika kao za MBG od 25% koji je objavljen u do sada najvećoj randomizovanoj studiji o rutinskoj aspiraciji tromba (24). Uzimajući u obzir alfa grešku od 5% i statističku snagu od 80% sa 0.05 nivoom značajnosti da bi se otkrila predviđena razlika, izračunata je veličina uzorka od 128 bolesnika.

2.13.2 Metode statističke analize

Statistička analiza je urađena kao namerna lečenja (intention to treat) i po protokolu (per protocol analysis). Razlike između srednjih vrednosti kontinuiranih varijabli sa normalnom distribucijom između dve grupe su testirane pomoću Student-ovog t-testa (2-tailed Student *t*-test). Razlika u kontinuiranim varijablama između više grupa testirana je pomoću ANOVA testa. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je sa Shapiro-Wilk i Kolmogorov-Smirnov testovima. Značajnost razlike između kontinuiranih varijabli bez normalne distribucije između dve grupe bolesnika je testirana pomoću U Mann-Whitney testa ili Wilcoxon-ovog testa, a između više grupa (podgrupa) bolesnika pomoću Kruskal-Wallis-ovog testa. Razlike između proporcija, kategorijskih varijabli, su testirane pomoću Hi-kvadrat testa (Chi square test) ili pomoću Fišerovog testa egzaktnosti (Fischer exact test). Za testiranje značajnosti razlika u kategorijskim varijablama između više podgrupa korišćen je Hi-kvadrat test. Poređenje između frekvencija kategorijskih varijabli su izražena kao relativni rizik (relative risk, RR) sa 95% intervalima poverenja (confidence intervals, CI). Na vrednosti IMR koje nemaju normalnu raspodelu, urađena je logaritamska transformacija, pa na tako logaritamski transformisane vrednosti urađena linearna regresiona analiza. Varijable su unesene u model ako je verovatnoća $P < 0.1$ i uklonjena ako je $P > 0.1$. Selekcija unazad je zadržala sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$. Statistička značajnost razlike je postignuta kada je $P < 0,05$ (2-tailed $P < 0.05$). Statističke analize su izvedene pomoću Statističkog paketa za društvene nauke (SPSS Inc, Chicago, IL) verzija 17.0.

3. REZULTATI

Demografski podaci i osnovne kliničke karakteristike su prikazane na dva načina: 3.1) prema grupama bolesnika sa rutinskom manuelnom aspiracijom tromba i sa konvencionalnom primarnom PCI; 3.2) prema vremenskim intervalima specifičnim za STEMI bolesnike (bolesnikovo kašnjenje, kašnjenje sistema i ukupno vreme ishemije) kao i u odnosu na trajanje ukupnog vremena ishemije (<2 sata, 2-4 sata, 4-6 sati i > 6 sati).

3.1 Opšte demografske karakteristike ispitivane populacije, kao što su starost, pol, standardni faktori rizika i BMI su bili ravnomerno raspoređene izme u grupe bolesnika sa aspiracijom tromba i grupe sa konvencionalnom pPCI (Tabela 17). Hemodinamski parametri kao što su sr ana frekvenca na prijemu, sistolni i dijastolni krvni pritisak su bili sličnih vrednosti izme u grupe sa aspiracijom tromba i grupe sa standardnom pPCI. Postoji tendencija na većoj uestalosti prethodne angine pektorisa u grupi sa aspiracijom tromba (29,1 vs. 13,0%, P=0,059). Bolesnikovo kašnjenje je bilo dužeg trajanja u grupi sa aspiracijom (134,4±160,10; mediana 60 min, vs 71,8±78,35; mediana 33 min, P=0,049), a postoji tendencija ka dužem trajanju prehospitalnog kašnjenja (192,1±176,08; mediana 132, vs. 136,2±91,82; mediana 120, P=0,083) (Tabela17).

Tabela 17. Demografske karakteristike u grupi sa aspiracijom, sa konvencionalnom pPCI i u ukupnoj ispitivanoj populaciji (analiza prema namerni da se le i, ITT).

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
Starost (godine)				0,85
...Mean ± SD (N)	59,1±10,95 (65)	59,6±11.23 (63)	59,4±11.05 (128)	.
...Median, Range (Min , Max)	61,00, (35.00 , 86.00)	59,00, (39.00 , 84.00)	60,00, (35.00 , 86.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[56.41 , 61.84]	[56.78 , 62.43]	[57.43 , 61.29]	.
Muški pol	61,5% (40/65)	73,0% (46/63)	67,2% (86/128)	0,19
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[48.64% , 73.35%]	[60.35% , 83.43%]	[58.33% , 75.22%]	.

Indeks telesne mase (BMI)				0,83
...Mean ± SD (N)	26.9±3.87 (64)	27.4±4.34 (63)	27.2±4.10 (127)	.
...Median, Range (Min , Max)	27.00, (18.00 , 35.20)	26.30, (20.80 , 43.40)	26.60, (18.00 , 43.40)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[25.94 , 27.88]	[26.34 , 28.53]	[26.45 , 27.89]	.
Pušenje	64.06% (41/64)	66.13% (41/62)	65.08% (82/126)	0,85
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[51.10% , 75.68%]	[52.99% , 77.67%]	[56.08% , 73.35%]	.
Diabetes mellitus	13.85% (9/65)	7.94% (5/63)	10.94% (14/128)	0,39
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[6.53% , 24.66%]	[2.63% , 17.56%]	[6.11% , 17.67%]	.
Insulin	4.62% (3/65)	1.59% (1/63)	3.13% (4/128)	0,62
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[0.96% , 12.90%]	[0.04% , 8.53%]	[0.86% , 7.81%]	.
Hipertenzija	53.85% (35/65)	53.97% (34/63)	53.91% (69/128)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[41.03% , 66.30%]	[40.94% , 66.61%]	[44.88% , 62.75%]	.
Holesterol	23.08% (15/65)	25.40% (16/63)	24.22% (31/128)	0,84
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[13.53% , 35.19%]	[15.27% , 37.94%]	[17.09% , 32.58%]	.
Nasle e	44.62% (29/65)	30.16% (19/63)	37.50% (48/128)	0,103
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[32.27% , 57.47%]	[19.23% , 43.02%]	[29.10% , 46.49%]	.
Prethodna angina pektoris	29.09% (16/55)	12.96% (7/54)	21.10% (23/109)	0,059
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[17.63% , 42.90%]	[5.37% , 24.90%]	[13.87% , 29.96%]	.
Antecedentna angina (72h)	58.93% (33/56)	59.26% (32/54)	59.09% (65/110)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[44.98% , 71.90%]	[45.03% , 72.43%]	[49.31% , 68.37%]	.

Prethodna PCI	1.54% (1/65)	0.00% (0/63)	0.78% (1/128)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[0.04% , 8.28%]	[0.00% , 5.69%]	[0.02% , 4.28%]	.
Sr ana frekvenca				0,79
...Mean ± SD (N)	77.7±19.70 (62)	75.4±13.01 (60)	76.6±16.72 (122)	.
...Median, Range (Min , Max)	76.00, (40.00 , 128.00)	74.00, (44.00 , 104.00)	76.00, (40.00 , 128.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[72.71 , 82.71]	[72.04 , 78.76]	[73.58 , 79.57]	.
SBP				0,40
...Mean ± SD (N)	122.30±26.07 (37)	125.83±24.88 (29)	123.85±25.42 (66)	.
...Median, Range (Min , Max)	120.00, (80.00 , 185.00)	125.00, (80.00 , 190.00)	121.50, (80.00 , 190.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[113.61 , 130.99]	[116.36 , 135.29]	[117.60 , 130.10]	.
DBP				0,42
...Mean ± SD (N)	78.89±14.01 (37)	81.45±13.60 (29)	80.02±13.78 (66)	.
...Median, Range (Min , Max)	80.00, (50.00 , 106.00)	80.00, (50.00 , 104.00)	80.00, (50.00 , 106.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[74.22 , 83.56]	[76.28 , 86.62]	[76.63 , 83.40]	.
STEMI lokacija				0,83
...D	58.46% (38 / 65)	57.14% (37 / 63)	57.81% (74 / 128)	.
...AS	41.54% (27 / 65)	42.86% (26 / 63)	42.19% (54 / 128)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[93.70 , 175.01]	[51.86 , 91.66]	[80.05 , 126.06]	.
Bolesnikovo kašnjenje, min				
Mean± SD (N)	134.4±160.10 (N=62)	71.8±78.35 (62)	103.05±129.40	0.049
Median, Range (Min, Max)	60 (5.00, 720.00)	33 (5.00, 300.00)	47.5 (5.00, 720.00)	
Prehospitalno				0,083

kašnjenje, min				
...Mean ± SD (N)	192.15±176.08 (62)	136.16±91.82 (61)	164.38±142.96 (123)	.
...Median, Range (Min , Max)	132.50, (20.00 , 1,050.00)	120.00, (20.00 , 390.00)	125.00, (20.00 , 1,050.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[147.43 , 236.86]	[112.65 , 159.68]	[138.86 , 189.90]	.
Hospitalno kašnjenje, min				0,88
...Mean ± SD (N)	57.71±54.31 (62)	61.19±70.81 (62)	59.45±62.87 (124)	.
...Median, Range (Min , Max)	52.50, (2.00 , 245.00)	47.50, (3.00 , 360.00)	50.00, (2.00 , 360.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[43.92 , 71.50]	[43.21 , 79.18]	[48.28 , 70.63]	.
Kašnjenje sistema, min				0,71
...Mean ± SD (N)	118.35±69.36 (63)	125.02±77.04 (62)	121.66±73.05 (125)	.
...Median, Range (Min , Max)	105.00, (30.00 , 360.00)	102.50, (15.00 , 360.00)	105.00, (15.00 , 360.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[100.88 , 135.82]	[105.45 , 144.58]	[108.72 , 134.59]	.
Ukupno vreme ishemije, min				0,31
...Mean ± SD (N)	248.67±184.28 (63)	200.98±110.09 (62)	225.02±153.34 (125)	.
...Median, Range (Min , Max)	195.00, (55.00 , 1,067.00)	170.00, (60.00 , 660.00)	180.00, (55.00 , 1,067.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[202.26 , 295.08]	[173.03 , 228.94]	[197.87 , 252.16]	.
Klasa Killip				0,26
...0		1.59% (1 / 63)	0.78% (1 / 128)	.
...1	96.92% (63 / 65)	96.83% (61 / 63)	96.88% (124 / 128)	.
...2	1.54% (1 / 65)	1.59% (1 / 63)	1.56% (2 / 128)	.
...4	1.54% (1 / 65)		0.78% (1 / 128)	.

*P-values: Wilcoxon for continuous variables. P-values: Fischer for binary variables. P-values: CMH For multinomial variables. SBP= sistolni krvni pritisak; DBP=dijastolni krvni pritisak.

Data je i analiza prema protokolu podataka o demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika (Tabela 18).

Zapaža se tendencija ka većoj pojavi prethodne angine u grupi sa aspiracijom tromba (27% vs 13%, $P=0,098$), ka dužem prehospitalnom kašnjenju (187,5 vs 131,8 min, $p=0,083$), ali je ukupno vreme ishemije sličnih vrednosti (241,5 vs 201,9 min, $p=0,35$; mediana 185 vs 177,5 min) u odnosu na grupu sa konvencionalnom pPCI (Tabela 18).

Tabela 18. Demografske karakteristike u grupi sa aspiracijom, sa konvencionalnom pPCI i u ukupnoj ispitivanoj populaciji (analiza prema protokolu, PP).

Varijabla	Aspiracija N=75	Bez aspiracije N=53	Svi pacijenti N=128	P*
Starost (godine)				0,80
...Mean ± SD (N)	59.16±11.12 (75)	59.64±11.05 (53)	59.36±11.05 (128)	.
...Median, Range (Min , Max)	60.00, (35.00 , 86.00)	59.00, (39.00 , 80.00)	60.00, (35.00 , 86.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[56.60 , 61.72]	[56.60 , 62.69]	[57.43 , 61.29]	.
Muški pol	64.00% (48/75)	71.70% (38/53)	67.19% (86/128)	0,44
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[52.09% , 74.77%]	[57.65% , 83.21%]	[58.33% , 75.22%]	.
Indeks telesne mase (BMI)				0,79
...Mean ± SD (N)	26.91±3.83 (74)	27.54±4.47 (53)	27.17±4.10 (127)	.
...Median, Range (Min , Max)	27.00, (18.00 , 35.20)	26.30, (20.80 , 43.40)	26.60, (18.00 , 43.40)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[26.02 , 27.79]	[26.31 , 28.77]	[26.45 , 27.89]	.
Pušenje	66.22% (49/74)	63.46% (33/52)	65.08% (82/126)	0,85
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[54.28% , 76.81%]	[48.96% , 76.38%]	[56.08% , 73.35%]	.
Diabetes mellitus	12.00% (9/75)	9.43% (5/53)	10.94% (14/128)	0,77

...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[5.64% , 21.56%]	[3.13% , 20.66%]	[6.11% , 17.67%]	.
Insulin	4.00% (3/75)	1.89% (1/53)	3.13% (4/128)	0,64
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[0.83% , 11.25%]	[0.05% , 10.07%]	[0.86% , 7.81%]	.
Hipertenzija	54.67% (41/75)	52.83% (28/53)	53.91% (69/128)	0,86
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[42.75% , 66.21%]	[38.64% , 66.70%]	[44.88% , 62.75%]	.
Holesterol	22.67% (17/75)	26.42% (14/53)	24.22% (31/128)	0,68
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[13.79% , 33.79%]	[15.26% , 40.33%]	[17.09% , 32.58%]	.
Nasle e	42.67% (32/75)	30.19% (16/53)	37.50% (48/128)	0,19
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[31.31% , 54.62%]	[18.34% , 44.34%]	[29.10% , 46.49%]	.
Prehodna AP	26.98% (17/63)	13.04% (6/46)	21.10% (23/109)	0,098
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[16.57% , 39.65%]	[4.94% , 26.26%]	[13.87% , 29.96%]	.
Antecedentna angina (72h)	59.38% (38/64)	58.70% (27/46)	59.09% (65/110)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[46.37% , 71.49%]	[43.23% , 73.00%]	[49.31% , 68.37%]	.
Prehodna PCI	1.33% (1/75)	0.00% (0/53)	0.78% (1/128)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[0.03% , 7.21%]	[0.00% , 6.72%]	[0.02% , 4.28%]	.
CVI	4.00% (3/75)	1.89% (1/53)	3.13% (4/128)	0,64
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[0.83% , 11.25%]	[0.05% , 10.07%]	[0.86% , 7.81%]	.
Sr ana frekvenca				0,73
...Mean ± SD (N)	77.44±19.03 (71)	75.37±12.92 (51)	76.57±16.72 (122)	.
...Median, Range (Min , Max)	76.00, (40.00 , 128.00)	74.00, (50.00 , 104.00)	76.00, (40.00 , 128.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[72.93 , 81.94]	[71.74 , 79.00]	[73.58 , 79.57]	.

SBP				0,39
...Mean ± SD (N)	122.11±25.27 (45)	127.57±25.95 (21)	123.85±25.42 (66)	.
...Median, Range (Min , Max)	120.00, (80.00 , 185.00)	125.00, (88.00 , 190.00)	121.50, (80.00 , 190.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[114.52 , 129.70]	[115.76 , 139.39]	[117.60 , 130.10]	.
DBP				0,41
...Mean ± SD (N)	79.16±14.48 (45)	81.86±12.29 (21)	80.02±13.78 (66)	.
...Median, Range (Min , Max)	80.00, (50.00 , 106.00)	85.00, (50.00 , 104.00)	80.00, (50.00 , 106.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[74.81 , 83.50]	[76.26 , 87.45]	[76.63 , 83.40]	.
STEMI Lokacija				0,85
...D	58.67% (44 / 75)	58.49% (31 / 53)	58.59% (75 / 128)	.
...AS	41.33% (31 / 75)	41.51% (22 / 53)	41.41% (53 / 128)	.
Kašnjenje bolesnika, min				0,101
...Mean ± SD (N)	125.04±152.28 (72)	72.62±80.46 (52)	103.06±129.40 (124)	.
...Median, Range (Min , Max)	60.00, (5.00 , 720.00)	33.00, (5.00 , 300.00)	47.50, (5.00 , 720.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[89.26 , 160.83]	[50.22 , 95.02]	[80.05 , 126.06]	.
Prehospitalno kašnjenje, min				0,083
...Mean ± SD (N)	187.47±168.71 (72)	131.78±87.20 (51)	164.38±142.96 (123)	.
...Median, Range (Min , Max)	132.50, (20.00 , 1,050.00)	120.00, (20.00 , 390.00)	125.00, (20.00 , 1,050.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[147.83 , 227.12]	[107.26 , 156.31]	[138.86 , 189.90]	.
Hospitalno kašnjenje, min				0,64

...Mean ± SD (N)	54.76±52.30 (72)	65.94±75.17 (52)	59.45±62.87 (124)	.
...Median, Range (Min , Max)	47.50, (2.00 , 245.00)	52.50, (3.00 , 360.00)	50.00, (2.00 , 360.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[42.47 , 67.05]	[45.01 , 86.87]	[48.28 , 70.63]	.
Kašnjenje sistema, min				0,43
...Mean ± SD (N)	117.78±71.21 (73)	127.10±75.92 (52)	121.66±73.05 (125)	.
...Median, Range (Min , Max)	100.00, (30.00 , 360.00)	107.50, (15.00 , 360.00)	105.00, (15.00 , 360.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[101.17 , 134.40]	[105.96 , 148.23]	[108.72 , 134.59]	.
Ukupno vreme ishemije, min				0,35
...Mean ± SD (N)	241.52±175.27 (73)	201.85±113.44 (52)	225.02±153.34 (125)	.
...Median, Range (Min , Max)	185.00, (55.00 , 1,067.00)	177.50, (60.00 , 660.00)	180.00, (55.00 , 1,067.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[200.63 , 282.41]	[170.26 , 233.43]	[197.87 , 252.16]	.
Klasa Killip				0,78
...1	96.00% (72 / 75)	98.11% (52 / 53)	96.88% (124 / 128)	.
...2	2.67% (2 / 75)	1,89% (1/53)	1.56% (2 / 128)	.
...4	1.33% (1 / 75)	0	0.78% (1 / 128)	.

P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-rednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. AP=angina pektoris; DBP=dijastolni krvni pritisak; SBP= sistolni krvni pritisak.

Na in, mesto i vreme transporta STEMI bolesnika sa i bez aspiracije tromba prikazani su u Tabeli 19. Bolesnici sa aspiracijom tromba su su eš e transportovani direktno u centar sa pPCI, na taj na in zaobilaze i centra koji nema pPCI (83,1 vs 66,7%, P=0,032). eš e su bolesnici iz grupe sa aspiracijom transportovani iz Beograda do sale za kateterizacije (93,8 vs 76,2%, P=0,0049). U grupi sa aspiracijom tromba više je bilo bolesnikka koji su se u vreme STEMI nalazili unutar 30 min udaljenosti od sale za kateterizacije, što odgovara užem delu Beograda

(73,8 vs 54,0%, P=0,019). U obe grupe le eno je po dve tre ine bolesnika u radno vreme, a jedna tre ina no u. Nije bilo razlike me u grupama u cirkadijalnoj varijaciji bola, infarktni bol je po eo u jutarnjim asovima, u periordu 6-12h u 50,8% odnosno 49,2%, bolesnika (Tabela 19).

Tabela 19. Analiza klini kih karakteristika i na ina i mesta transporta STEMI bolesnika sa i bez aspiracije tromba.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
Starost ≥ 65 godina	29,2% (19/65)	31,7% (20/63)	30,5% (39/128)	0,76
Starost < 40 godina	4,6% (3/65)	6,3% (4/63)	5,5% (7/128)	0,72
Direktno u Salu za katetrizacije	40,0% (26/65)	41,3% (26/63)	40,6% (52/128)	0,88
Direktno u centar sa PPCI	83,1% (54/65)	66,7% (42/63)	75,0% (96/128)	0,032
U centar bez PPCI	16,9% (11/65)	33,3% (21/63)	67,2% (86/128)	0,032
Iz Beograda	93,8% (61/65)	76,2% (48/63)	85,2% (109/128)	0,0049
bolesnikovo kašnjenje, min	137,2±164,4	79,0±84,9	111,1±137,3	0,13.
prehospitalno kašnjenje, min	195,9±181,0	140,2±93,1	171,6±151,1	0,18
kašnjenje sistema, min	118,6±68,6	106,4±70,8	113,2±69,5	0,25
ukupno vreme ishemije, min	251,4±187,0	191,3±116,2	224,8±161,6	0,097
Van Beograda	6,2% (4/65)	23,8% (15/63)	50,8% (65/128)	0,0059
bolesnikovo kašnjenje, min	93,8±71,8	49,0±48,5	58,4±55,2	0,15
prehospitalno kašnjenje, min	137,5±58,4	131,7±88,5	132,9±81,7	0,90
kašnjenje sistema, min	115,0±91,6	183,3±67,8	168,9±76,1	0,11
ukupno vreme ishemije, min	208,8±153,4	219,9±75,1	217,4±92,1	0,84
Transport <30 min	73,8% (48/65)	54,0% (34/63)	64,1% (82/128)	0,019

(Beograd centar)				
U radno vreme	72,3% (47/65)	77,8% (49/63)	75% (96/128)	0,47.
Van radnog vremena	27,7% (18/65)	22,2% (14/63)	25% (32/128)	
Po etak bola 6-12h	50,8% (33/65)	49,2% (31/63)	50,0% (64/128)	0,86
12-18h	23,1% (15/65)	27,0% (17/63)	25,0% (32/128)	0,61

P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-rednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

3.2 Kliničke karakteristike, primarni cilj i sekundarni ciljevi u odnosu na vremenske intervale

Prikazani su i demografski podaci i kliničke karakteristike bolesnika cele studijske grupe bez obzira na aspiraciju tromba prema vremenskim intervalima definisanim za STEMI bolesnike da bi odredilo da li su pojedine kliničke karakteristike pacijenata povezane sa intervalima kašnjenja (Tabela 20). Nije bilo razlike između starijih (> 65 godina) i mlađih (<40 godina) bolesnika, između muškaraca i žena, između dijabetičara i nedijabetičara, između onih sa više od dva faktora rizika za koronarnu bolest i bez faktora rizika, između onih sa prethodnom anginom i bez prethodne angine pektoris u pogledu trajanja bolesnikovog kašnjenja, kašnjenja sistema ili trajanja ukupnog vremena ishemije. Nije bilo razlike ni između bolesnika sa anteriornim vs. diafragmalnim infarktom miokarda u pogledu trajanja bolesnikovog kašnjenja (medijana 52,5 vs. 45,0 min, $P=0,53$), sistemskog kašnjenja (medijana 95,0 vs 110,0 min, $P=0,23$) ili ukupnog vremena ishemije (medijana 162,5 vs 187,5 min, $P=0,35$). Bolesnici koji su direktno upućeni u salu za kateterizacije u odnosu na one koji su upućeni u centar bez pPCI su imali slične vrednosti bolesnikovog kašnjenja (medijana 30 vs. 45 min, $P=0,36$), znatno kraće kašnjenje sistema (medijana 75 vs 130 min, $P<0,00001$), ali i kraće ukupno vreme ishemije (medijana 135 vs. 240 min, $P=0,011$), Tabela 18. Bolesnici koji su u salu za kateterizacije upućeni iz užeg dela grada odakle transport do sale traje <30 min su imali tendenciju ka dužem trajanju bolesnikovog kašnjenja (medijana 60 vs. 45 min, $P=0,076$), ka kraćem sistemskom kašnjenju (medijana 67,5 vs. 165 min, $P<0,00001$) i ka sličnom trajanju ukupnog vremena ishemije (medijana 170 vs. 210 min, $P=0,42$), Tabela 20.

Bolesnici sa bolesnikovim kašnjenjem > 30 min u odnosu na one sa bolesnikovim kašnjenjem <30 min, imali su sličnu učestalost infarkta miokarda anteriorne lokalizacije (42% vs 39%, $P=0,53$),

sli ne srednje vrednosti IMR (34,6 vs 41,3 U, P=0,32) i IMR corr (30,8 vs 37,5, P=0,22), sli nu u estalost MBG 0 ili 1 (26,9% vs. 22,2%, P=0,96), sli nu u estalost potpune rezoluciju elevacije ST segmenta (53,8% vs. 59,7%, P=0,51), trend ka manjem infarktu (AUC CK: 40742 vs 50435, P=0,097), sli ni LVEF (53,4 vs 55,3%, P=0,81), sli an WMSI (1,37 vs 1,34, P=0,99), sli nu u estalost remodelovanja leve komore (30,8% vs. 23,6%, P=0,37) i sli nu u estalost ozbiljnih MACCE (7,7% vs 8,3%, P=0,89), Tabela 20.

Što se ti e kašnjenja sistema, prema preporukama predvi enih 120 min u odnosu na > 120 min, nije bilo razlike u srednjim vrednostima ili u estalosti sekundarnih ciljeva: IMR, IMR corr, MBG 0 ili 1, rezolucija elevacije ST segmenta, AUC CK, LVEF, WMSI, remodelovanje leve komore i ozbiljni MACCE (Tabela 20).

U pogledu ukupnog vremena ishemije, 240 min u odnosu na >240 min, tako e nije bilo statisti ki zna ajne rezlike izme u srednjih vrednosti ili u estalosti sekundarnih ciljeva: IMR, IMR corr, MBG 0 ili 1, rezolucija elevacije ST segmenta, AUC CK, LVEF, WMSI, remodelovanje leve komore i ozbiljni MACCE (Tabela 20).

Tabela 20. Klini ke, periproceduralne, koronarne fiziološke i ehokardiografske karakteristike u odnosu na vremenske intervale specifi ne za STEMI bolesnike.

Varijabla	Bolesnikovo kašnjenje	Kašnjenje sistema	Ukupno vreme ishemije
Starost 65 godina	108,0±110,4	144,1±78,8	247,0±116,9
medijana	45 (IQR 175, 25-200)	130 (IQR 140, 70-210)	242,5 (IQR 190, 135-325)
Starost < 40 godina	45,7±40,3	148,1±91,2	196,7±77,9
medijana	30 (IQR 65, 30-80)	135 (IQR 105, 90-195)	165 (IQR 68, 142-210)
P vrednost	0,15	0,90	0,28
Muškarci	96,7±123,7	118,3±69,5	214,4±138,2
medijana	47,5 (IQR 100, 20-120)	100 (IQR 76,5, 65-141,5)	172,5 (IQR 140, 125-265)
Žene	118,5±141,1	128,6±80,2	246,8±180,3
medijana	47,5 (IQR 100, 25-	105 (IQR 115, 65-180)	225 (IQR 185, 125-

	125)		310)
P vrednost	0,36	0,46	0,27
*Direktno u Salu za katetrizacije	82,2±114,3	88,5±56,7	176,1±162,2
medijana	30 (IQR 70, 20-90)	75 (IQR 50,5, 54,5-105)	135 (85, 90-175)
Direktno u centar sa PPCI	100,5±117,8	107,8±62,7	207,8±142,9
....medijana	50 (IQR 107,5, 20-127,5)	95 (IQR 75, 60-135)	165 (IQR 140, 120-260)
*U centar bez PPCI	110,3±160,0	161,8±86,1	275,0±173,3
medijana	45 (IQR 101,25, 18,75-120)	130 (IQR 140, 90-230)	240 (IQR 188,75, 143,75-332,5)
*P vrednost	0,36	<0,000001	0,011
**Beograd centar (transport <30 min)	110,7±122,0	88,3±54,1	200,4±129,1
medijana	60 (IQR 137,5, 20-157,5)	67,5 (IQR 52,5, 55-107,5)	152,5 (IQR 176,5, 108,5-285)
Iz Beograda	111,1±137,3	113,2±69,5	224,8±161,6
meadijana	50 (IQR 130, 20-150)	91 (IQR 75, 60-135)	170 (IQR 155, 125-280)
**Van Beograda	58,4±55,2	168,9±76,1	226,5±97,9
medijana	45 (IQR 40, 25-65)	165 (IQR 120, 115-235)	210 (IQR 145, 160-305)
**P vrednost	0,076	<0,00001	0,42
U radno vreme	94,8±126,0	119,0±72,6	216,1±140,5
medijana	45 (IQR 72,5, 20-92,5)	102,5 (IQR 78,5, 63,75-142,25)	167,5 (IQR 160, 120-280)
Van radnog vremena	130,2±138,7	130,4±75,3	254,6±189,8
medijana	60 (IQR 170, 30-200)	105 (IQR 97, 73-170)	200 (IQR 150, 150-300)
P vrednost	0,20	0,46	0,27
Diabetes	118,3±144,7	134,6±85,1	254,6±128,5

medijana	35,5 (IQR 201,25, 16,25-217,5)	102,5 (IQR 60,25, 77,25-137,5)	235 (IQR 188,75, 143,75-332,5)			
Nedijabeti ari	101,1±127,9	120,0±71,6	221,3±156,3			
medijana	50 (IQR 98,75, 21,25-120)	105 (IQR 85, 65-150)	170 (IQR 147,5, 125-272,5)			
P vrednost	0,64	0,48	0,44			
FR>2	74,7±103,5	126,5±71,7	205,4±108,5			
medijana	35 (IQR 60, 17,5-77,5)	105 (IQR 95, 70-165)	165 (IQR 121,25, 140-261,25)			
Bez FR	56,5±58,4	103,3±76,6	165,0±111,0			
medijana	32,5 (IQR 31,25, 26,25-57,5)	69 (IQR 115, 48,75-163,75)	137,5 (IQR 138,75, 76,25-215)			
P vrednost	0,60	0,37	0,30			
#Prethodna AP	104,6±109,8	125,9±71,8	232,1±120,1			
medijana	60 (IQR 145, 16,25-161,25)	125 (IQR 83, 65-148)	209 (IQR 168,75, 150-318,75)			
Antecedentna AP	108,8±129,7	136,5±72,7	247,1±157,9			
medijana	55 (IQR 139,5, 28,75-168,25)	125 (IQR 95,25, 84,75-180)	207,5 (IQR 171, 141,5-312,5)			
#Bez prethodne AP	109,8±151,2	111,5±79,5	222,7±168,4			
medijana	45 (IQR 100, 20-120)	90 (IQR 65, 60-125)	175 (170, 110-280)			
#P vrednost	0,88	0,45	0,80			
AS STEMI	93,8±126,3	111,9±70,0	208,7±145,5			
medijana	52,5 (IQR 77,5, 25-102,5)	95 (IQR 80, 60-140)	162,5 (IQR 120, 125-245)			
D STEMI	108,8±132,7	128,1±75,3	235,3±159,4			
medijana	45 (IQR 100, 20-120)	110 (IQR 70, 80-150)	187,5 (172,5, 127,5-300)			
P vrednost	0,53	0,23	0,35			
Ciljevi	30 min vs. >30 min	120 min vs. >120 min	240 min vs. >240 min			
AS, A, AL lokalizacija	42,3%	P=0,53	44,6%	P=0,30	42,3%	P=0,43

	(22/52) vs 38,9% (28/72)		(33/74) vs. 35,3% (18/51)		(36/85) vs. 35,0% (14/40)	
Primarni cilj - aspiracija vs. bez aspiracije tromba						
IMR	34,65±18,97 vs. 41,29±34,51	P=0,32	36,2±27,07 vs. 41,4±31,57	P= 0,43	35,3±22,71 vs. 45,2±38,79	P=0,20
IMR corr	30,8±18,07 vs. 37,5±33,27	P=0,22	32,7±26,43 vs. 37,2±29,99	P=0,47	31,4±21,74 vs. 41,6±37,37	P=0,14
Sekundarni ciljevi - aspiracija vs. bez aspiracije tromba						
MBG 0-1	26,9% (14/52) vs. 22,2% (16/72),	P=0,96	27,0% (20/74) vs. 21,6% (11/51),	P=0,49	24,7% (21/85) vs. 22,5% (9/40),	P=0,79
Ukupna devijacija ST segmenta	17,3±8,65 vs. 17,4±9,64	P=1	16,6±7,94 vs. 18,3±10,69	P=0,90	18,1±9,29 vs. 15,8±8,95,	P=0,17
Rezolucija ST segmenta	53,8% (28/52) vs. 59,7% (43/72)	P=0,51	52,7% (39/74) vs. 64,7% (33/51)	P=0,18	57,6% (49/85) vs. 57,5% (23/40),	P=0,98
AUC CK	40742,8±27258,1 vs. 50435,7±31016,5	P=0,097	45465,1±28495,2 vs. 47543,4±31959,8	P=0,72	46048,3±28222,3 vs. 47337,3±33048,3	P=0,83
EF, %	53,4±12,71 vs.	P=0,81	54,1±12,5 vs.	P=0,84	53,7±11,98 vs. 56,49±10,4	P=0,74

	55,3±10,71		55,0±10,3		8	
WMSI	1,37±0,42 vs. 1,34±0,41	P=0,99	1,37±0,43 vs. 1,32±0,38	P=0,48	1,37±0,41 vs. 1,31±0,41	P= 0,33
CSI volume			0,45±0,12 vs. 0,42±0,09	P=		
Remodelovanje LK	30,8% (16/52) vs. 23,6% (17/72)	P=0,37	32,4% (24/74) vs. 17,6% (9/51)	P=0,065	29,4% (25/85) vs. 20,0% (8/40)	P=0,26
MACCE (ozbiljni događaji)	7,7% (4/52) vs. 8,3% (6/72)	P=0,89	9,8% (5/51) vs. 6,8% (5/74)	P=0,54	8,2% (7/85) vs. 7,5% (3/40)	P=0,88
smrt	1 vs. 2		0 vs. 3		1 vs. 2	
reinfarkt	1 vs. 1		1 vs. 1		2 vs. 0	
šlog	0 vs. 1		0 vs. 1		0 vs. 1	
..hospitalizacija zbog SI	1 vs. 3		3 vs. 1		3 vs. 1	

* P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. MACCE (ozbiljni događaji)=smrt, reinfarkt, šlog ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije.

U odnosu na trajanje ukupnog vremena ishemije, zapaža se povećanje broja godina sa produženjem ukupnog vremena ishemije (P=0,022). Drugim rečima, povećana je učestalost (ta nije, postoji trend) bolesnika sa 65 godina sa produženjem trajanja ukupnog vremena ishemije (P=0,056). Najveći broj bolesnika koji je direktno upućen u salu za kateterizacije imao je ukupno vreme ishemije >120 min (58,6%, P=0,0088). Slično tome, bolesnici koji su upućeni direktno u centar sa pPCI imali su najmanje ukupno vreme ishemije >120 min (79,3%, P=0,033). Pripadnost muškom ili ženskom polu nije uticala na trajanje ukupnog vremena ishemije (Tabela 19). Postojala je tendencija da bolesnici koji su iz užeg dela Beograda upućeni u Salu za kateterizacije imaju najmanje ukupno vreme ishemije >120 min (62,1%, P=0,069). U učestalosti pojedinih intervala ukupnog vremena ishemije je bila slična kod bolesnika sa dijabetesom, sa >2 faktora rizika, sa pPCI izvedenom u radno vreme, kod bolesnika sa STEMI anteroseptalne lokalizacije i kod bolesnika sa prethodnom anginom. Postojao je trend ka većim vrednostima

dužine tromba sa povećanjem ukupnog vremena ishemije: od 7,2 mm unutar 120 min do 12,5mm kod bolesnika sa ukupnim vremenom ishemije >360 min (P=0,04).

Srednja vrednost IMR, IMR corr, AUC CK, LVEF, WMSI, CSI vol, kao i uestalost MBG 0 ili 1 i remodelovanja leve komore i ozbiljnih MACCE je bila slična unutar pojedinih intervala ukupnog vremena ishemije, Tabela 21.

Tabela 21. Kliničke karakteristike i sekundarni ciljevi prema trajanju ukupnog vremena ishemije.

Variable	120 min N=29	121-240 min N=56	241-360 min N=25	>360 min N=16	P*
Starost, godine	59,1±8,9	56,5±12,17	64,5±10,49	61,2±9,27	0,022
Starost ≥ 65 godina	20,7% (6)	21,4% (12)	48,0% (12)	37,5% (6)	0,056
Starost < 40 godina	0	1,8% (1/56)	0	0	0,74
Muškarci	68,9% (20)	69,6% (39)	72,0% (18)	43,7% (7)	0,73
Žene	31,0% (9)	30,3% (17)	28,0% (7)	56,2% (9)	0,73
Direktno u Salu za kateterizacije	58,6% (17)	39,3% (22)	16,0% (4)	25,0% (4)	0,0088
Direktno u centar sa PPCI	79,3% (23)	75,0% (42)	72,0% (18)	56,2% (9)	0,033
U centar bez pPCI	17,2% (5)	25,0% (14)	28,0% (7)	43,7% (7)	0,28
Beograd centar	62,1% (18)	35,7% (20)	52,0% (13)	31,2% (5)	0,069
Iz Beograda	86,2% (25)	83,9% (47)	84,0% (21)	87,5% (14)	0,98
Van Beograda	13,8% (4)	16,1% (9)	16,0% (4)	12,5% (2)	0,98
U radno vreme	86,2% (25)	75,0% (42)	68,0% (17)	81,2% (13)	0,42
Van radnog vremena	13,8% (4)	25,0% (14)	32,0% (8)	18,8% (3)	0,42
Diabetes	6,9% (2)	8,9% (5)	20,0% (5)	12,5% (2)	0,42
FR>2	24,1% (7)	33,9% (19)	32,0% (8)	12,5% (2)	0,35
Bez FR	13,8% (4)	7,1% (4)	4,0% (1)	6,2% (1)	0,57
Prethodna AP	13,8% (4)	19,6% (11)	28,0% (7)	25,0% (4)	0,60
Antecedentna AP	34,5% (10)	51,9% (29)	60,0% (15)	62,5% (10)	0,18

Bez prethodne AP	75,9% (22)	69,6% (39)	64,0% (16)	75,0% (12)	0,78
Anteroseptalni STEMI	41,4% (12)	42,9% (24)	40,0% (10)	25,0% (4)	0,63
Dijafragmalni STEMI	58,6% (17)	57,1% (32)	60,0% (15)	75,0% (12)	0,63
TIMI pre 0 ili 1	82,8% (24)	80,3% (45)	76,0% (19)	81,2% (13)	0,94
Dužina tromba, mm	7,2±4,59*	9,4±6,94	9,9±6,26	12,5±11,75*	0,12; 0,041*
Ciljevi					
IMR final	38,0±23,58	33,8±22,33	45,2±40,71	44,9±35,68	0,29
IMR corrected	33,7±23,0	30,3±21,18	41,4±40,02	41,7±32,93	0,27
MBG 0 ili 1	27,6% (8)	23,2% (13)	20,0% (5)	25,0% (4)	0,93
CK max					.
AUC CK	40931,6±3102 0,9	48763,3±2655 2,5	48621,3±3547 9,5	42994,1±290 43,0	0,64
Rezolucija ST segmenta	48,3% (14)	62,5% (35)	56,0% (14)	56,2% (9)	0,66
EF	55,5±11,43	52,7±12,27	55,9±11,80	58,4±8,45	0,30
WMSI	1,34±0,35	1,39±0,43	1,36±0,49	1,20±0,18	0,43
CSI vol	0,46±0,11	0,43±0,12	0,44±0,08	0,42±0,09	0,58
Remodelovanje leve komore	37,9% (11)	25,0% (14)	20,0% (5)	18,8% (3)	0,38
Reverzno remodelovanje leve komore	27,6% (8)	21,4% (12)	44,0% (11)	31,2% (5)	0,22
MACCE (svi događaji)	3,4% (1)	12,5% (7)	16,0% (4)	6,2% (1)	0,40
MACCE (ozbiljni događaji)	3,4% (1)	10,7% (6)	8,0% (2)	6,2% (1)	0,69

* P-vrednosti: Kruskal-Wallis za kontinuirane varijable. P-vrednosti: Hi-kvadrat i Fischer za kategorijske varijable. AUC CK=površina ispod krive oslobođanja kreatin kinaze, CSI=indeks sferičnosti leve komore, MACCE=glavni neželjeni srčani i cerebralni događaji, MBG=stepen miokardnog ispiranja, WMSI=indeks skora pokretljivosti zidova leve komore.

Nije na ena korelacija izme u ukupnog vremena ishemije i IMR final (Pearson 0,078, P=0,39) ili IMR corr (Pearson 0,093, P=0,30). Tako e nije postojala korelacija ukupnog vremena ishemije i veli ine tromba u mm (Pearson 0,13, P=0,16).

3.3 Laboratorijski nalaz pri prijemu bolesnika u bolnicu/salu za kateterizacije (hiperglikemija na prijemu, leukocitoza i trombocitoza na prijemu) kod STEMI bolesnika sa i bez aspiracije tromba.

Nije bilo razlike u broju leukocita ili trombocita na prijemu izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba. Glikemija je bila sli nih vrednosti u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije tromba (7,8 vs 8,5 mmol/L, P=0,44), Tabela 22.

Tabela 22. Laboratorijski nalaz pri prijemu STEMI bolesnika u bolnicu/salu za kateterizacije. ITT analiza.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi bolesnici N=128	P*
Leukociti				0,51
...Mean ± SD (N)	13.1±3.53 (59)	13.7±3.65 (52)	13.4±3.58 (111)	.
...Median, Range (Min , Max)	12.9 (7.40 , 27.10)	13.2 (8.00 , 25.20)	13.10, (7.40 , 27.10)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[12.21 , 14.05]	[12.65 , 14.69]	[12.71 , 14.06]	.
Glikemija				0,44
...Mean ± SD (N)	7.80±2.42 (57)	8.51±3.26 (51)	8.14±2.86 (108)	.
...Median, Range (Min , Max)	7.20, (4.30 , 15.80)	7.50, (4.70 , 18.00)	7.35, (4.30 , 18.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[7.16 , 8.44]	[7.59 , 9.43]	[7.59 , 8.68]	.
Trombociti				0,13
...Mean ± SD (N)	206.66±57.07 (59)	190.37±58.76 (52)	199.03±58.18 (111)	.
...Median, Range (Min , Max)	194.00, (124.00 , 430.00)	177.50, (90.00 , 353.00)	186.00, (90.00 , 430.00)	.
...[95% CI] (normal	[191.79 , 221.53]	[174.01 , 206.72]	[188.08 , 209.97]	.

approx.)

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

Uestalost anemije u grupi sa aspiracijom tromba je bila sli na kao i u grupi sa standardnom pPCI (22,4 vs. 15,7%, P=0,37). Kontrastom izazvana nefropatija je registrovana u 1,7% bolesnika u grupi sa aspiracijom i u 2,0% bolesnika bez aspiracije tromba (P=1).

Prikazane su srednje vrednosti glikemije, broja leukocita i trombocita kod STEMI bolesnika bez obzira na oblik le enja prema vremenskim intervalima ukupnog vremena ishemije (Tabela 23). Nije bilo razlika u izme u srednjih vrednosti glikemije, broja leukocita i trombocita prema intervalima ukupnog vremena ishemije (Tabela 23).

Tabela 23. Broj leukocita i trombocita i nivo glikemije na prijemu u bolnicu/salu za kateterizacije prema trajanju ukupnog vremena ishemije.

Varijabla	120 min N=29	121-240 min N=56	241-360 min N=25	>360 min N=16	P*
Leukociti					
...Mean ± SD (N)	13,8±4.29 (26)	13,2±2.94 (49)	13,1±4,11 (22)	13,9±3,91 (12)	0,17
...Median, Range (Min , Max)	13,3 (8,0- , 27.0)	12,9 (8.0- , 25.0)	13,0 (7,0- 23,0)	13,4 (9,0- 23,0)	
Glikemija					
...Mean ± SD (N)	8,1±3.26 (24)	8,0±2.50 (49)	8,5±3,17 (21)	7,9±3,34 (12)	0,30
...Median, Range (Min , Max)	7,0, (5,0-18,0)	7,50, (5.0-18.0)	7,3 (5,0- 15,0)	6,5 (4,0- 16,0)	
Trombociti					
...Mean ± SD (N)	206,5±64.15 (26)	199,0±54.03 (49)	186,4±66,34 (22)	204,5±52,11 (12)	0,46
...Median, Range (Min , Max)	194,5 (115,0- 353,0)	186,0 (90,0- 315,0)	179,0 (100,0- 430,0)	204,0 (141,0- 306,0)	

* Kruskal-Wallis za kontinuirane varijable.

Prikazana je uestalost indeksa reperfuzije miokarda i remodelovanja leve komore kod bolesnika sa i bez akutne hiperglikemije (11,1 mmol/L) (Tabela 23a). Bolesnici sa akutnom hiperglikemijom su imali istu elektrokardiografski procenjenu velicinu ishemije pre pPCI (ukupna ST elevacija 10,5 vs 13,5, P=0,65), vecu mikrocirkulatornu rezistenciju (IMR 42,2 vs. 31,1, P=0,005; IMRcorr 40,1 vs. 26,8, P=0,002), manju reperfuziju miokarda (MBG 1,59 vs. 2,11, P=0,030), trend ka vecem infarktu miokarda (CK max 3183,8 vs. 2270,2, P=0,058), procentualno smanjenje EF (-0,022 vs. 0,054, P=0,039) na račun procentualnog povecanja ESV (0,15 vs. -0,064, P=0,027). Kod bolesnika sa akutnom hiperglikemijom, zabeležena je snažna tendencija ka nižim vrednostima IMRcorr u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa standardnom pPCI (31,8±12,34 vs. 58,9±38,83 U, P=0,055). Kod bolesnika bez akutne hiperglikemije, nije bilo razlike u vrednostima IMRcorr u grupi sa i bez aspiracijom tromba (29,2±22,57 vs. 32,9±26,83 U, P=0,46).

Tabela 23a. Indeksi reperfuzije miokarda i remodelovanja leve komore kod bolesnika sa akutnom hiperglikemijom i bez akutne hiperglikemije.

Varijabla	Akutna hiperglikemija N=17	Bez akutne hiperglikemije N=91	P*
Suma ST elevacija pre	10,5±6,91	13,5±7,40	0,65
ST elevacija na 60 min	2,8±2,81	3,9±3,49	0,40
IMR	42,2±22,68	31,1±17,97	0,005
IMRcorr	40,1±23,36	26,8±16,28	0,002
Koronarni "wedge" pritisak	22,7±6,68	20,3±7,27	0,54
CFR	1,7±0,99	1,7±0,65	0,87
CK max	3183,8±1890,5	2270,2±1501,4	0,058
AUC CK max	69318,0±38199,7	49374,6±31431,5	0,20

Rezolucija ST segmenta	78,6±15,84	68,8±30,19	0,35
Selvester QRS skor	2,8±2,32	2,2±2,04	0,11
MBG	1,59±0,87	2,11±0,85	0,030
MBG 0 ili 1	29,4% (5/17)	24,2% (22/91)	0,640
%EDVI	0,20±0,19	0,097±0,17	0,089
%ESVI	0,15±0,29	-0,064±0,32	0,027
%EF	-0,022±0,22	0,054±0,25	0,039
%WMSI	0,027±0,15	0,072±0,18	0,099
%CSIvol	0,22±0,22	0,046±0,21	0,11

CFR=rezerva koronarnog protoka, CK=kreatin kinaza, CSI vol=volumenski idneks sferi nosti leve komore, EDVI=indeks enddijastolnog volumena, EF=ejekciona frakcija leve komore, ESVI=indeks endsistolnog volumena, IMR=indeks mikrocirkulatorne rezistencije, WMSI=indeks skora pokretljivosti zidova leve komore.

3.4 Osnovne angiografske karakteristike

Osnovne angiografske karakteristike, kao što su prisustvo tromba, veli ina tromba, stepen protoka kroz IRA i prisustvo kriti nih lezija na neinfarktne arterijama, su ravnomerno raspore ene izme u grupe sa aspiracijom tromba i grupe sa konvencionalnom pPCI, analiza prema nameri da se le i (Tabela 24).

Izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba, u ITT analizi, nije bilo zna ajnih razlika u pogledu u estalosti odre ene infarktne arterije (LAD 41,5% vs. 41,3%), segmenta infarktne arterije (ostijalni ili proksimalni segment: 47,7% vs. 33,4%), broja obolelih koronarnih arterija (DS 70% na osnovu vizuelne procene; višesudovna bolest: 52,3% vs. 49,2%), prisustva kolaterala (Rentrop 2 ili 3: 15,4% vs. 9,5%), dužine tromba (9,6 mm vs. 8,6 mm), u estalosti distalnih embolizacija (13,8% vs. 18,6%), TIMI 0 ili 1 pre pPCI 78,5% vs. 71,0%, završnog TIMI

3 95,4% vs. 96,8%, kao i stepena miokardnog ispiranja na završnom angiogramu nakon merenja IMR (MBG 0 ili 1: 21,5% vs. 29,0%). Drugim re ima, pove anje MBG 2 ili 3 je ostavreno u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu bez aspiracije za 10,5% (78,5% vs. 71,0%).

Tabela 24. Osnovne angiografske karakteristike, analiza ITT.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
Infarktna arterija				1
...LAD	41,5% (27)	41,3% (26)	41,4% (53)	
Cx	13,8% (9)	14,3% (9)	14,1% (18)	
...RCA	44,6% (29)	44,5% (28)	44,5% (57)	
Segment infarktne arterije				0,13
ostijalni	16,9% (11)	4,8% (3)	10,9% (14)	
...proksimalni	30,8% (20)	28,6% (18)	29,7% (38)	
...medijalni	41,5% (27)	55,6% (35)	48,5% (62)	
...distalni	10,8% (7)	11,1% (7)	10,9% (14)	
Bolesni krvni sudovi				0,94
...1 (jedan)	47.69% (31 / 65)	50.79% (32 / 63)	49.22% (63 / 128)	.
...2 (dva)	36.92% (24 / 65)	31.75% (20 / 63)	34.38% (44 / 128)	.
...3 (tri)	15.38% (10 / 65)	17.46% (11 / 63)	16.41% (21 / 128)	.
Kolaterale (Rentrop)				0,98
...0	56.92% (37 / 65)	49.21% (31 / 63)	53.13% (68 / 128)	.
...1	26.15% (17 / 65)	25.40% (16 / 63)	25.78% (33 / 128)	.
...2	12.31% (8 / 65)	6.35% (4 / 63)	9.38% (12 / 128)	.
...3	3.08% (2 / 65)	3.17% (2 / 63)	3.13% (4 / 128)	.
...Unknown	1.54% (1 / 65)	15.87% (10 / 63)	8.59% (11 / 128)	.
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[84.99% , 98.30%]	[83.80% , 98.15%]	[87.78% , 97.20%]	.
Angio thrombus size (mm)				0,44

...Mean ± SD (N)	9.66±7.42 (62)	8.58±6.52 (59)	9.13±6.99 (121)	.
...Median, Range (Min , Max)	8.00, (0.00 , 40.00)	6.00, (0.00 , 30.00)	8.00, (0.00 , 40.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[7.78 , 11.55]	[6.88 , 10.28]	[7.87 , 10.39]	.
Distalne embolizacije	13.85% (9/65)	18.64% (11/59)	16.13% (20/124)	0,62
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[6.53% , 24.66%]	[9.69% , 30.91%]	[10.14% , 23.81%]	.
TIMI pre				0,60
...0	76.92% (50 / 65)	79.37% (50 / 63)	78.13% (100 / 128)	.
...1	1.54% (1 / 65)	3.17% (2 / 63)	2.34% (3 / 128)	.
...2	10.77% (7 / 65)	9.52% (6 / 63)	10.16% (13 / 128)	.
...3	10.77% (7 / 65)	7.94% (5 / 63)	9.38% (12 / 128)	.
TIMI finalni				0,67
...2	4.62% (3 / 65)	3.17% (2 / 63)	3.91% (5 / 128)	.
...3	95.38% (62 / 65)	96.83% (61 / 63)	96.09% (123 / 128)	.
MBG finalni				0,23
...0	4.62% (3 / 65)	6.45% (4 / 62)	5.51% (7 / 127)	.
...1	16.92% (11 / 65)	22.58% (14 / 62)	19.69% (25 / 127)	.
...2	38.46% (25 / 65)	40.32% (25 / 62)	39.37% (50 / 127)	.
...3	40.00% (26 / 65)	30.65% (19 / 62)	35.43% (45 / 127)	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

Nešto druga iji rezultati su dobijeni nakon analize prema protokolu: tromb u grupi sa aspiracijom je znatno ve i u odnosu na grupu sa konvencionalnom pPCI (10.64±7.83 vs 6.92±4.80 mm, p=0,0077; Tabela 23). Preostali parametri su bili sli nih u estalosti u obe grupe, sa aspiracijom i bez aspiracije tromba: prisustvo kolateralala (Rentrop 2 ili 3: 14,7% vs. 9,4%, P=0,38), distalne embolizacije (16,0 vs 16,3%), okluzija infarktne arterije pre pPCI (TIMI 0 ili 1 81,3% vs.

79,2%), završni TIMI 3 94,7% vs. 98,1%, kao i završni stepen miokardnog ispiranja (MBG 0 ili 1 21,3% vs. 30,8%, P=0,25; Tabela 25).

Tabela 25. Angiografske karakteristike kod STEMI bolesnika, analiza PP.

Varijabla	Aspiracija N=75	Bez aspiracije N=53	Svi pacijenti	P*
Infarktne arterije				0,69
...LAD	41,3% (31)	41,5% (22)	41,4% (53)	
Cx	12,0% (9)	17,0% (9)	14,1% (18)	
...RCA	46,6% (35)	41,5% (22)	44,5% (57)	
Segment infarktne arterije				0,19
ostijalni	14,7% (11)	5,7% (3)	10,9% (14)	
...proksimalni	33,3% (25)	24,5% (13)	29,7% (38)	
...medijalni	42,7% (32)	56,6% (30)	48,4% (62)	
...distalni	9,3% (7)	13,2% (7)	10,9% (14)	
Bolesni krvni sudovi				0,92
...1 (jedan)	48,00% (36/75)	50,94% (27/53)	49,22% (63/128)	.
...2 (dva)	37,33% (28/75)	30,19% (16/53)	34,38% (44/128)	.
...3 (tri)	14,67% (11/75)	18,87% (10/53)	16,41% (21/128)	.
Kolaterale (Rentrop)				0,14
...0	56,00% (42/75)	49,06% (26/53)	53,13% (68/128)	.
...1	25,33% (19/75)	26,42% (14/53)	25,78% (33/128)	.
...2	10,67% (8/75)	7,55% (4/53)	9,38% (12/128)	.
...3	4,00% (3/75)	1,89% (1/53)	3,13% (4/128)	.
...Unknown	4,00% (3/75)	15,09% (8/53)	8,59% (11/128)	.
Angiografski vidljiv tromb	94,67% (71/75)	92,00% (46/50)	93,60% (117/125)	0,71
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[86.90% , 98.53%]	[80.77% , 97.78%]	[87.78% , 97.20%]	.
Angio dužina tromba (mm)				0,0077

...Mean ± SD (N)	10,64±7.83 (72)	6,92±4.80 (49)	9,13±6.99 (121)	.
...Median, Range (Min , Max)	10,00 (0,00 , 40,00)	5,00 (0,00 , 18,00)	8,00 (0,00 , 40,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[8.80 , 12.48]	[5.54 , 8.30]	[7.87 , 10.39]	.
Distalne embolizacije	16,00% (12/75)	16,3% (8/49)	16,13% (20/124)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[8,55% , 26,28%]	[7,32% , 29,66%]	[10,14% , 23,81%]	.
TIMI Pre				0,71
...0	80,00% (60/75)	75,47% (40/53)	78,13% (100/128)	.
...1	1,33% (1/75)	3,77% (2/53)	2,34% (3/128)	.
...2	9,33% (7/75)	11,32% (6/53)	10,16% (13/128)	.
...3	9,33% (7/75)	9,43% (5/53)	9,38% (12/128)	.
TIMI Finalni				0,32
...2	5,33% (4/75)	1,89% (1/53)	3,91% (5/128)	.
...3	94,67% (71/75)	98,11% (52/53)	96,09% (123/128)	.
MBG Finalni				0,18
...0	5,33% (4/75)	5,77% (3/52)	5,51% (7/127)	.
...1	16,00% (1 /75)	25,00% (13/52)	19,69% (25/127)	.
...2	38,67% (29/75)	40,38% (21/52)	39,37% (50/127)	.
...3	40,00% (30/75)	28,85% (15/52)	35,43% (45/127)	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

U estalost okluzije pre pPCI je bila sli na u svim intervalima ukupnog vremena ishemije, odnosno bez obzira na trajanje ishemije. U estalost okluzije nakon plasiranja koronarne žice u distalnu tre inu infarktne arterije je sli na u svim intervalima ukupnog vremena ishemije variraju i od 42,8% do 47,3%, P=0,61. U estalost TIMI 3 nakon aspiracije tromba je bila sli na u svim intervalima ukupnog vremena ishemije, od 82,4 do 100,0%, P=0,39 (Tablea 26). U estalost završnog TIMI 3 protoka se nije razlikovala me u pojedinim intervalima ukupnog vremena ishemije, od 86,7% u intervalu posle 360 min do 100,0% u intervalu unutar prvih 120 min od

završetka pPCI, P=0,13. Veli ina tromba se progresivno, numeri ki pove avala sa produženjem vremena ishemije, bez statisti ki zna ajne razlike me u intervalima, P=0,42. Ipak, kada se porede srednje veli ine tromba u intervalu unutar 120 min i intervalu >360 min, zapaža se zna ajno pove anje veli ine tromba: 7,2 vs. 11,3 mm, P=0,04. U estalost kolaterala Rentrop 2-3 je sli na izme u pojedinih intervala ukupnog vremena ishemije, od 79,1% do 92,8%, P=0,50. U estalost distalnih embolizacija je bila sli na izme u intervala ukupnog vremena ishemije, variraju i od 7,1% do 28,0%, P=0,54. Najzad, stepen miokardnog ispiranja kontrasta (MBG) 0 ili 1 je varirao od 20,0 do 28,5%, P=0,53 (Tabela 26).

Tabela 26. Angiografske varijable prema trajanju ukupnog vremena ishemije.

Variable	< 120 min N=29	120-240 min N=56	240-360 min N=25	>360 min N=16	P*
TIMI pre 0 ili 1, %	82,7 (24)	80,4 (45)	76,0 (19)	80,0 (12)	0,60
TIMI 0 ili 1 posle žice, %	42,9 (12)	47,3 (26)	44,0 (11)	42,8 (6)	0,61
TIMI 0 ili 1 posle predilatacije, %	0	0	0	0	
TIMI 3 posle predilatacije, %	100,0	73,7 (14)	100,0 (7)	100,0 (2)	0,39
TIMI 3 posle aspiracije, %	85,7 (14)	82,4 (28)	100,0 (13)	100,0 (11)	0,91
Finalni TIMI 3, %	100,0 (29)	96,4 (56)	96,0 (24)	86,7 (13)	0,13
Veli ina tromba, mm	7,2±4,59	9,4±6,94	9,9±6,26	11,3±11,12	0,42
Kolaterale, Rentrop 0-1, %	82,8 (24)	84,6 (44)	79,1 (19)	92,8 (13)	0,50
Kolaterale, Rentrop 2-3, %	3,4 (1)	15,4 (8)	20,8 (5)	7,1 (1)	0,50
Distalne embolizacije, %	17,2 (5)	12,7 (7)	28,0 (7)	7,1 (1)	0,54
“Slow flow/no reflow” fenomen	3,4% (1)	1,8% (1)	4,0% (1)	0	0,83
MBG 0-1, %	27,5 (8)	23,2 (13)	20,0 (5)	28,5 (4)	0,53
MBG 2-3, %	72,4 (21)	76,8 (43)	80,0 (20)	71,4 (10)	0,53

*Chi-square 4x2 za trend proporcija. Kruskal-Wallis za kontinuirane varijable. MBG=stepen miokardnog ispiranja kontrasta (“myocardial blush grade”).

3.5 Osnovne proceduralne karakteristike

Osnovne proceduralne karakteristike odnose se na tehniku aspiracije tromba (broj aspiracija, trajanje aspiracije tromba, prolazak aspiracionim kateterom kroz ciljnu leziju, neophodnost "nežne" predilatacije, prelazak iz jedne u drugu grupu bolesnika ("crossover"), upotrebu 6 ili 7F Eliminate katetera i tehniku implantacije stenta (prose an broj po infarktnoj leziji, vrsta stenta sa ili bez leka, dužina i dijametar stenta kao i broj atmosfera pri implantaciji stenta i odnos sa dijametrom infarktne arterije).

U pogledu tehnike aspiracije tromba nije bilo razlika između u grupe sa aspiracijom i grupe sa konvencionalnom pPCI. Aspiracioni kateter veličine 6F je korišten kod 63,1% bolesnika sa aspiracijom i u 70,0% bolesnika bez aspiracije tromba (analiza prema namerni da se leži). U preostalih 36,9% odnosno 30,0% bolesnika korišten je Eliminate 7F. Aspiracioni kateter je prošao ciljnu leziju u 95,4% bolesnika sa aspiracijom i u 90,9% bolesnika bez aspiracije tromba ("crossover" podgrupa). Broj insercija aspiracionog katetera je iznosio 3,7 u grupi sa aspiracijom i 2,8 u grupi bez aspiracije ("crossover" bolesnici; $P=0,12$). Nije bilo razlika u trajanju prve aspiracije tromba (36,8 vs 43,0 sekundi), kao ni u ukupnom trajanju aspiracije tromba (153,7 vs 148,0 sekundi).

Predilatacija je bila značajno veća u grupi sa konvencionalnom pPCI (12,3% vs. 53,9%, $P<0,0001$). U pogledu tehnike predilatacije, dijametar balona i odnos balona prema referentnom dijametru infarktne arterije, kao i broj atmosfera su bili sličnih vrednosti u obe grupe, sa i bez aspiracije tromba (Tabela 27).

Tehnika implantacije stenta je bila slična u obe grupe sa i bez aspiracije tromba, u pogledu dijametra (3,32 vs. 3,28), dužine stenta (21,3 vs. 21,3), broja atmosfera pri implantaciji stenta (14,2 vs. 14,3), dok je odnos dijametra stenta i dijametra infarktne arterije bio veći u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa konvencionalnom pPCI (1,05 vs. 1,01 mm, $P=0,022$). Podjednaka je bila u uspešnost implantacije stenta 93,8% vs. 96,9%, kao i u uspešnost implantacije BMS 80,0% vs. 79,4%, odnosno DES 13,8 vs. 17,5% u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu bez aspiracije tromba (Tabela 27).

Tehnika postdilatacije je bila agresivnija u grupi sa aspiracijom tromba obzirom na veći broj atmosfera tokom postdilatacije 16,0 vs 12,8 atm, $P=0,045$, dok su dijametar balona (3,50 vs.

3,64) i odnos dijametra balona i referentnog dijametra infarktne arterije bili sli ni u obe grupe (1,05 vs. 1,05).

Tabela 27. Proceduralne karakteristike u grupi sa aspiracijom i bez aspiracije tromba, ITT analiza.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi bolesnici N=128	P*
Aspiracija				
...Eliminate 6F	63,1% (41/65)	70,0% (7/10)	64,0% (48/75)	0,67
...Eliminate 7F	36,9% (24/65)	30,0% (3/10)	36,0% (27/75)	
...aspiracioni kateter prošao leziju	95,4% (62/65)	90,0% (9/10)	94,7% (71/75)	0,44
predilatacija	12,3% (8/65)	50,0% (5/10)	17,3% (13/75)	0,0034
...broj insercija katetera (aspiracija)	3,69±1,86	2,75±0,50	3,61±1,81	0,12
...trajanje prve aspiracije	36,8±19,76	43,0±21,51	39,3±22,56	0,36
...ukupno vreme aspiracije	153,7±96,6	148,0±48,5	151,0±88,00	0,87
RVD	3,14±0,35 (65)	3,23±0,37 (63)	3,19±0,36	0,16
Predilatacija/dilatacija	12,3% (8/65)	53,9% (34/63)	32,8% (42/128)	<0,0001
...balon dijametar	2,47±0,51	2,32±0,42	2,35±0,44	0,39
...broj atmosfera	11,2±2,37	10,9±3,34	10,9±3,12	0,56
...b/a odnos	0,76±0,16	0,67±0,21	0,72±0,15	0,26
Stent				
... DES	13,8% (9/65)	17,5% (11/63)	15,6% (20/128)	0,57
... BMS	80,0% (52/65)	79,4% (50/63)	79,7% (102/128)	0,96
...PTCA	6,1% (3/65)	1,6% (1/63)	3,1% (4/128)	0,36
...samo aspiracija	1,5% (1/65)	1,6% (1/63)	1,5% (2/128)	0,87
...direktna implantacija	90,2% (55/61)	37,7% (23/61)	63,9% (78/122)	<0,001
dijametar stenta	3,32±0,39	3,28±0,39	3,30±0,39	0,56

....dužina stenta	21,3±5,54	21,3±4,99	21,3±5,25	1
....broj atmosfera	14,2±2,90	14,3±3,02	14,3±2,94	0,94
....b/a odnos	1,05±0,10	1,01±0,09	1,02±0,14	0,022
....stent/leziji	1,21±0,41	1,20±0,40	1,19±0,42	0,88
Postdilatacija	9,2% (6/65)	11,1% (7/63)	10,2% (13/128)	0,72
.... balon dijametar	3,50±0,55	3,64±0,38	3,58±0,45	0,60
.... broj atmosfera	16,0±1,79	12,8±3,03	14,5±2,84	0,045
.... b/a odnos	1,05±0,19	1,05±0,07	1,05±0,09	1

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-vrednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

3.6 Angiografske i proceduralne komplikacije

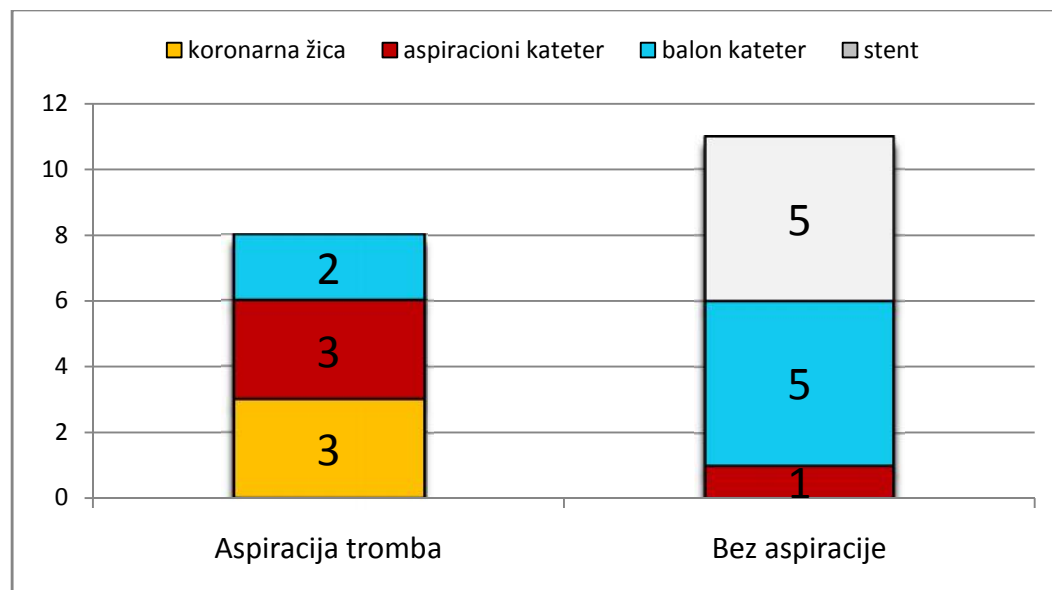
Beležene su angiografske (distalna embolizacija tromba, “slow flow/no reflow” fenomen) i proceduralne (okluzija bo ne grane) komplikacije.

U grupi bolesnika sa aspiracijom tromba le eno je 29 bifurkacionih lezija na infarktnoj arteriji i 23 bifurkacion lezije u grupi bolesnika bez aspiracije tromba. Bo na grana je okludirana u 1 bolesnika, a u 2 bolesnika je došlo do uštinu a (“pinch”) bo ne grane sa usporenim protokom (TIMI<3) u grupi sa aspiracijom tromba. U grupi sa konvencionalnom pPCI okluzija bo ne grane je zabeležena u 4 bolesnika i uštinu e ostijuma bo ne grane sa usporenim protkom u 2 bolesnika.

Usporen protok (slow flow/no reflow) u infarktnoj arteriji je zabeležen u 4,6% (3/65) bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba. Uzrok za 2 slow-flow i 1 no-reflow fenomen je bila implantacija stenta u grupi sa aspiracijom tromba. U grupi sa konvencionalnom pPCI nije bilo nijednog slu aja slow/no-reflow fenomena.

Distalne embolizacije su se javile u 12,3% (8/65) bolesnika sa aspiracijom tromba. Uzrok za distalne embolizacije u ovoj grupi su bili koronarna žica (3 bolesnika), aspiracioni kateter (3 bolesnika) i insulacija balon katetera (2 bolesnika). Distalne embolizacije su zabeležene u 17,5% (11/63) bolesnika u grupi bez aspiracije tromba. Uzoci za distalne embolizacije kod ovih

bolesnika su bili: aspiracioni kateter (1 bolesnik), predilatacija balon kateterom (5 bolesnika) i implantacija stenta (5 bolesnika) (Slika 14).



Slika 14. U estalost distalnih embolizacija u grupi sa aspiracijom tromba i u grupi sa standardnom pPCI. Na ordinati je prikazan broj bolesnika. Brojevi označavaju broj bolesnika kod kojih je uzrok distalne embolizacije bilo navedeno sredstvo (koronarna žica, aspiracioni kateter, balon kateter ili stent).

3.7 Primarni cilj

Koronarne fiziološke varijable su prikazane, prema ITT analizi u Tabeli 28. IMR nije određen kod jednog bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba zbog disekcije nakon predilatacije na Cx distal kroz koju se nije moglo proći i nijednom koronarnom žicom. Predilatacija ukinjena nakon aspiracije tromba jer stent nije mogao da se spusti do ciljane lezije zbog izraženih kalcifikata proksimalno od mesta lezije. U infarktnoj arteriji, između grupa, sa i bez aspiracije, nije bilo razlika u srednjoj vrednosti FFR 0,90 vs. 0,92, niti u srednjoj vrednosti CFR 1,68 vs 1,62.

Srednja vrednost IMR je iznosila u grupi sa aspiracijom 31.23 ± 18.18 U (medijana 27,8 U; min 7.40, max 89.80 U) i u grupi bez aspiracije 43.79 ± 33.77 U (medijana 34,8; min 9,00, max 162,10 U, $P=0,0505$). Srednji kaprilarni “wedge” pritisak u infarktnoj arteriji je imao slične vrednosti između grupa sa aspiracijom i bez aspiracije (20,4 vs. 21,4, $P=0,70$). Korigovani IMR je bio značajno niži u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu bez aspiracije tromba ($27,5 \pm 16.79$

U; medijana 22,9, min 4,30, max 86,40 U vs. 39,9±32.66 U, medijana 30,6, min 3,10, max 158,30 U, P=0,039).

Kada se posmatraju koronarni fiziološki parametri u susednoj neinfarktnoj arteriji (nonIRA), onda se zapaža da nema razlike u vrednostima FFR (0,94 vs 0,94) i CFR (1,87 vs 2,10, P=0,40) izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije, ali da postoji snažna tendencija ka manjoj srednjoj vrednosti IMR (17,4 vs 25,4 U, P=0,0503).

Pri analizi koronarnih fizioloških parametara u kontralateralnoj nonIRA, zapaža se da nema razlika u srednjoj vrednosti FFR (0,85 vs 0,91, P=0,20) ni CFR (2,85 vs. 2,27, P=0,17), a da postoji trend ka manjoj srednjoj vrednosti IMR u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu sa standardnom pPCI (20.5±8.98 vs. 30.8±22.71 U, P=0,088), Tabela 28.

Tabela 28. Osnovni koronarni fiziološki parametri kod STEMI bolesnika sa i bez aspiracije tromba, analiza ITT.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
FFR finalni				0,44
...Mean ± SD (N)	0.90±0.08 (65)	0.92±0.05 (63)	0.91±0.07 (128)	.
...Median, Range (Min , Max)	0.92, (0.67 , 1.03)	0.92, (0.80 , 1.02)	0.92, (0.67 , 1.03)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.88 , 0.92]	[0.90 , 0.93]	[0.90 , 0.92]	.
CFR finalni				0,64
...Mean ± SD (N)	1.68±0.82 (64)	1.62±0.67 (63)	1.65±0.75 (127)	.
...Median, Range (Min , Max)	1.40, (0.90 , 5.10)	1.40, (0.50 , 3.40)	1.40, (0.50 , 5.10)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1.47 , 1.88]	[1.45 , 1.78]	[1.52 , 1.78]	.
IMR finalni				0,0505
...Mean ± SD (N)	31.23±18.18 (64)	43.79±33.77 (63)	37.46±27.68 (127)	.
...Median, Range (Min , Max)	27.85, (7.40 , 89.80)	34.80, (9.00 , 162.10)	30.70, (7.40 , 162.10)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[26.68 , 35.77]	[35.28 , 52.29]	[32.60 , 42.32]	.
Koronarni “wedge” pritisak				0,70

...Mean ± SD (N)	20.40±6.58 (42)	21.41±7.77 (34)	20.86±7.10 (76)	.
...Median, Range (Min , Max)	21.00, (9.00 , 35.00)	20.50, (3.00 , 46.00)	21.00, (3.00 , 46.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[18.35 , 22.45]	[18.70 , 24.12]	[19.23 , 22.48]	.
IMR corr (korigovani)				0,039
...Mean ± SD (N)	27.54±16.79 (64)	39.92±32.66 (63)	33.68±26.54 (127)	.
...Median, Range (Min , Max)	22.95, (4.30 , 86.40)	30.60, (3.10 , 158.30)	28.20, (3.10 , 158.30)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[23.35 , 31.73]	[31.69 , 48.14]	[29.02 , 38.34]	.
IMR susedne nonIRA				0,0503
...Mean ± SD (N)	17.43±5.44 (18)	25.42±13.16 (24)	22.00±11.20 (42)	.
...Median, Range (Min , Max)	16.70, (10.40 , 27.80)	24.50, (7.90 , 53.00)	20.25, (7.90 , 53.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[14.72 , 20.13]	[19.87 , 30.98]	[18.51 , 25.49]	.
FFR susedne nonIRA				0,99
...Mean ± SD (N)	0.94±0.06 (18)	0.94±0.07 (23)	0.94±0.07 (41)	.
...Median, Range (Min , Max)	0.95, (0.82 , 1.02)	0.95, (0.72 , 1.02)	0.95, (0.72 , 1.02)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.91 , 0.97]	[0.91 , 0.97]	[0.92 , 0.96]	.
CFR susedne nonIRA				0,40
...Mean ± SD (N)	1.87±0.83 (18)	2.10±1.00 (23)	2.00±0.93 (41)	.
...Median, Range (Min , Max)	1.65, (1.00 , 3.50)	1.80, (1.00 , 4.20)	1.70, (1.00 , 4.20)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1.46 , 2.29]	[1.66 , 2.53]	[1.70 , 2.29]	.
IMR kontralateralne nonIRA				0,088
...Mean ± SD (N)	20.51±8.98 (14)	30.76±22.71 (15)	25.81±17.96 (29)	.
...Median, Range (Min , Max)	17.05, (5.90 , 38.50)	24.20, (9.66 , 105.10)	22.60, (5.90 , 105.10)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[15.32 , 25.69]	[18.18 , 43.34]	[18.98 , 32.64]	.
FFR kontralateralne nonIRA				0,197
...Mean ± SD (N)	0.85±0.11 (15)	0.91±0.08 (15)	0.88±0.10 (30)	.

...Median, Range (Min , Max)	0.88, (0.62 , 0.98)	0.93, (0.71 , 0.99)	0.92, (0.62 , 0.99)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.79 , 0.91]	[0.86 , 0.95]	[0.84 , 0.92]	.
CFR kontralateralne nonIRA				0,17
...Mean ± SD (N)	2.85±1.84 (14)	2.27±1.34 (15)	2.55±1.60 (29)	.
...Median, Range (Min , Max)	2.40, (1.00 , 8.10)	1.70, (0.80 , 5.30)	2.00, (0.80 , 8.10)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1.79 , 3.91]	[1.52 , 3.01]	[1.94 , 3.16]	.
MACCE ukupno	10.77% (7/65)	15.87% (10/63)	13.28% (17/128)	0,44
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[4.44% , 20.94%]	[7.88% , 27.26%]	[7.93% , 20.41%]	.
MACCE ozbiljni doga aji	4.62% (3/65)	11.11% (7/63)	7.81% (10/128)	0,20
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[0.96% , 12.90%]	[4.59% , 21.56%]	[3.81% , 13.90%]	.
MACCE ozbiljni doga aji				0,39
...CVI	0	14.29% (1 / 7)	10.00% (1 / 10)	.
...HF	33.33% (1 / 3)	42.86% (3 / 7)	40.00% (4 / 10)	.
...smrtni ishod	33.33% (1 / 3)	28.57% (2 / 7)	30.00% (3 / 10)	.
...reinfarkt miokarda	33.33% (1 / 3)	14.29% (1 / 7)	20.00% (2 / 10)	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. IMR-indeks mikrocirkulatorne rezistencije; IMR corr- korigovani IMR; FFR- frakciona rezerva protoka; CFR-rezerva koronarnog protoka; MACCE-glavni neželjeni doga aji; CVI-šlog; HF- hospitalizacija zbog sr ane insuficijencije.

Primarni cilj studije, srednja vrednost IMR na kraju pPCI, je smanjen u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu sa standardnom pPCI za 28,7% (31,22 vs. 43,79, p=0,0505; ITT analiza; Tabela 29).

Tabela 29. Srednja vrednost IMR u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije tromba. ITT analiza.

Terapijska grupa	N	Mean	Donja granica Mean	Gornja granica Mean	SD	SE	Min	Max	t	DF	P
------------------	---	------	--------------------	---------------------	----	----	-----	-----	---	----	---

Aspiracija	64	31,22	26,68	35,76	18,18	2,27	7,4	89,8	.	.	.
Bez aspiracije	63	43,79	35,28	52,29	33,77	4,25	9	162,1	.	.	.
T-test, jednake varijanse (Pooled Method)	.	-12,56	-22,06	-3,06	27,06	.	.	.	-2,62	125	0,01
T-test, nejednake varijanse (Satterthwaite Method)	.	-12,56	-22,14	-2,99	—	.	.	.	-2,68	94,8	0,0107
Wilcoxon Test	0,0505

N=broj bolesnika; SD=standardna devijacija; SE=standardna greška; min=minimalna vrednost; max=maksimalna vrednost; t= vrednost t testa; DF=broj stepeni slobode.

Kada se primarni cilj studije prikaže kao IMR_{corr}, onda se dobija još veće relativno smanjenje primarnog cilja studije, za 31,0% (27,54 vs. 39,92 U, p=0,039; ITT analiza; Tabela 30).

Tabela 30. Srednja vrednost korigovanog IMR u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije tromba. ITT analiza.

Terapijska grupa	N	Mean	Donja granica Mean	Gornja granica Mean	SD	SE	Min	Max	t	DF	P
ITT Aspiracija	64	27,54	23,35	31,73	16,79	2,10	4,3	86,4	.	.	.
ITT bez aspiracije	63	39,92	31,69	48,14	32,66	4,11	3,1	158,3	.	.	.
T-test, jednake varijanse (Pooled Method)	.	-12,37	-21,47	-3,27	25,91	.	.	.	-2,69	125	0,0081
T-test, nejednake varijanse (Satterthwaite Method)	.	-12,37	-21,55	-3,20	—	.	.	.	-2,68	92,29	0,0087
Wilcoxon Test	0,0395

N=broj bolesnika; SD=standardna devijacija; SE=standardna greška; min=minimalna vrednost; max=maksimalna vrednost; t= vrednost t testa; DF=broj stepeni slobode.

Analizirana je distribucija vrednosti IMR i IMR corr u grupi sa aspiracijom tromba i u grupi sa konvencionalnom pPCI i dobijeni rezultati prikazani u Tabeli 31 i u vidu histograma i grafikona (Slika 9-16). Obzirom na broj bolesnika u ovoj analizi prednost se daje Shapiro-Wilk testu.

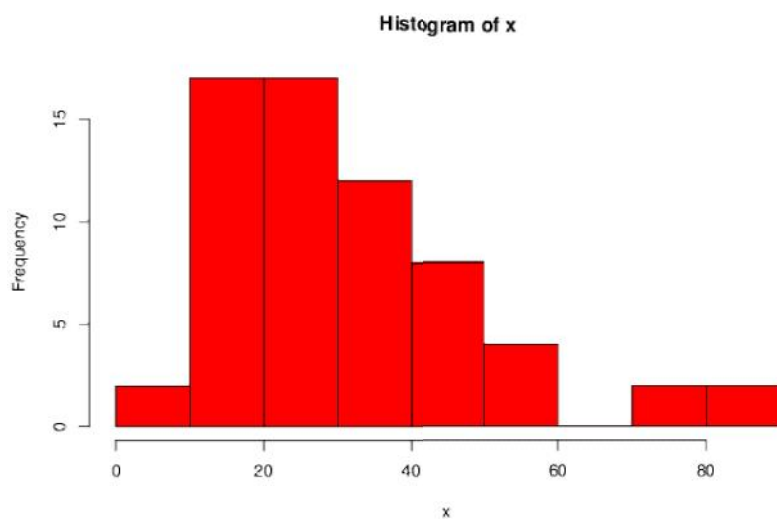
Tabela 31. Analiza normalnosti distribucije vrednosti IMR i IMR corr. ITT analiza.

Testovi raspodele normalnosti.

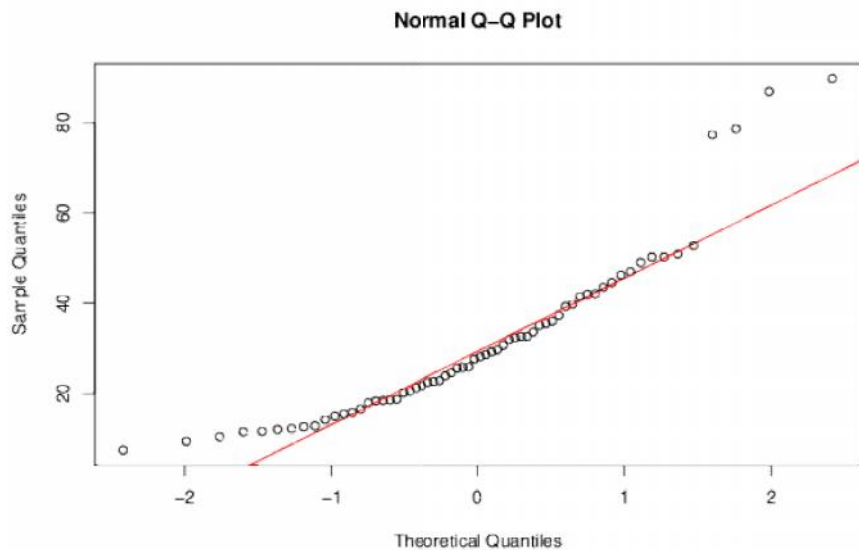
ITT	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IMRfinal 0	,184	63	,000	,797	63	,000
1	,110	64	,051	,878	64	,000
IMRcorr 0	,178	63	,000	,791	63	,000
1	,123	64	,018	,873	64	,000

a. Lilliefors Significance Correction

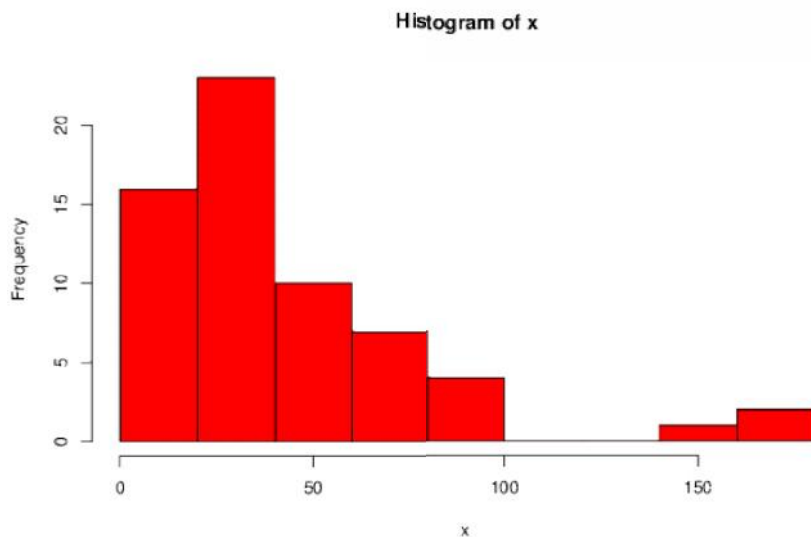
Prikazana je distribucija vrednosti IMR u grupi sa aspiracijom tromba koja odstupa od normalne raspodele (Slika 15 i 16).



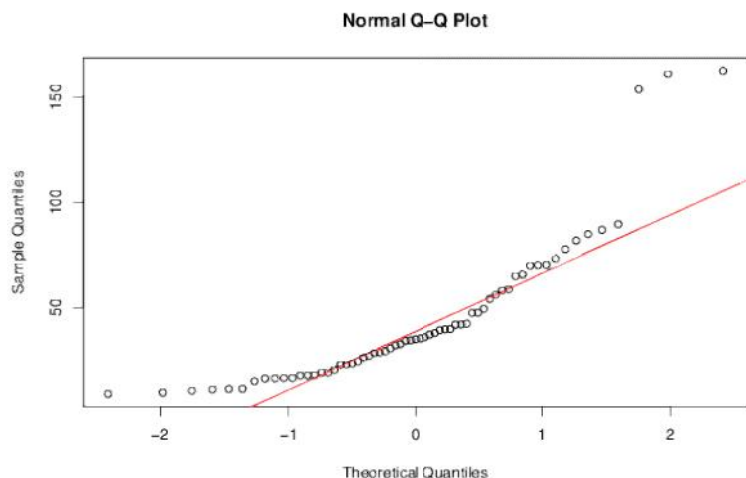
Slika 15. Histogram: distribucija IMR vrednosti u grupi sa aspiracijom tromba ne prati normalnu distribuciju. Kolmogorov-Smirnov test ($P= 0,051$) ukazuje na normalnu distribuciju, dok Shapiro-Wilk $P<0,001$ ukazuje na odstupanje od normalne distribucije.



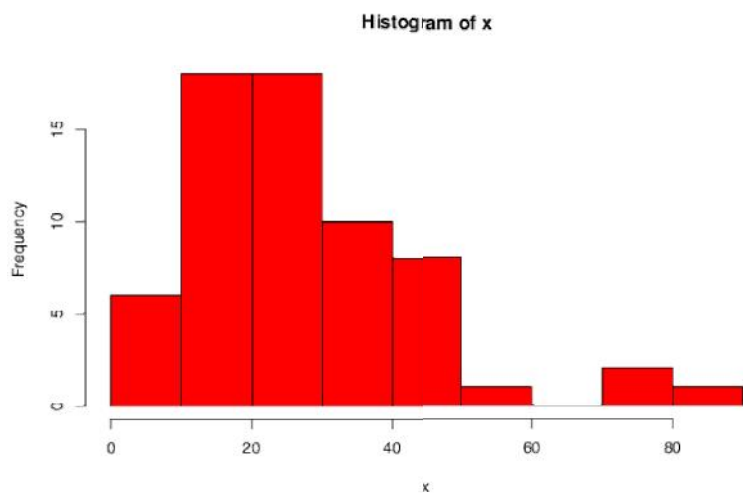
Slika 16. Grafikon prikaza vrednosti IMR u grupi sa aspiracijom tromba iji niz odstupa od normalne distribucije.



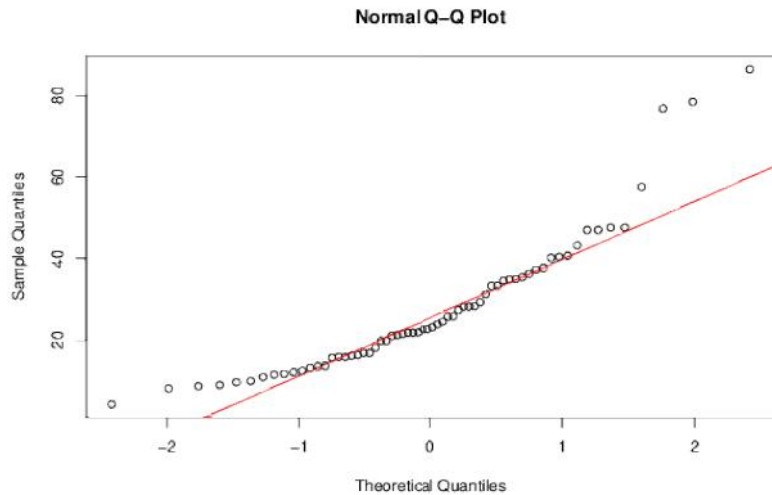
Slika 17. Histogram: distribucija vrednosti IMR u grupi sa konvencionalnom primarnom PCI ne prati normalnu distribuciju. Kolmogorov Smirnov test ($P<0,001$) ukazuje na značajno odstupanje od normalne raspodele.



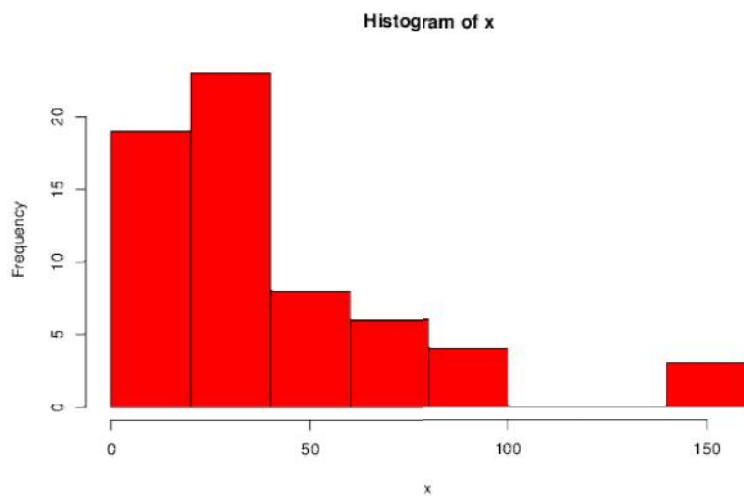
Slika 18. Grafikon: distribucija vrednosti IMR u grupi sa konvencionalnom primarnom PCI ne prati normalnu distribuciju.



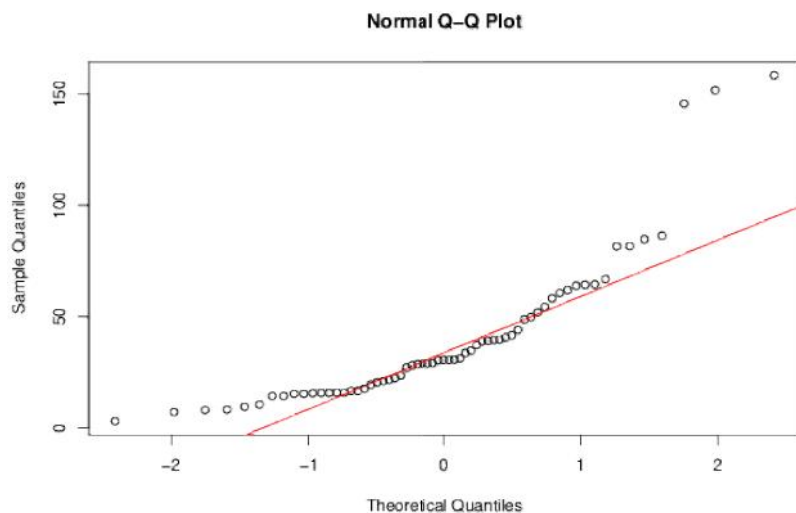
Slika 19. Histogram: distribucija vrednosti IMR corr u grupi sa aspiracijom tromba koja odstupa od normalne raspodele. Kolmogorov Smirnov test ($P=0,018$) ukazuje na zna ajno odstupanje od normalne raspodele. Shapiro-Wilk ($P<0,001$) ukazuje na zna ajno odstupanje od normalne raspodele.



Slika 20. Grafikon: distribucija vrednosti IMR corr u grupi sa aspiracijom tromba koja odstupa od normalne raspodele.



Slika 21. Histogram: distribucija vrednosti IMR corr u grupi sa konvencionalnom primarnom PCI koja odstupa od normalne raspodele. Kolmogorv-Smirnov test ($P < 0,001$) i Shapiro-Wilk test ($P < 0,001$) ukazuju na zna ajno odstupanje od normalne raspodele.



Slika 22. Grafikon: distribucija vrednosti IMR corr u grupi sa konvencionalnom primarnom PCI koja odstupa od normalne raspodele.

Prikazane su vrednosti koronarno-fizioloških parametara u pojedinim intervalima ukupnog vremena ishemije (120 min, 121-240 min, 241-360 min i >360 min) za celokupnu studijsku populaciju (Tabela 32). FFR je imao slične vrednosti u infarktnoj i neinfarktnoj arterijama kroz navedene vremenske intervale ukupnog vremena ishemije. CFR je takođe imao slične vrednosti u IRA i susjednoj i kontralateralnoj nonIRA kroz sve vremenske intervale ukupnog vremena ishemije. Postoji tendencija ka povećanju srednje vrednosti srednjeg koronarnog “wedge” pritiska sa produženjem vremenskih intervala ukupnog vremena ishemije (21,4 vs. 20,5 vs. 23,6 vs. 22,2, $P=0,08$). IMR i IMRcorr u IRA i u susjednoj i kontralateralnoj nonIRA su takođe slični njihove vrednosti kroz vremenske intervale ukupnog vremena ishemije, mada se zapaža povećanje numeričkih vrednosti u IRA, ali bez statističke značajnosti razlike (IMR IRA: 34,9 vs 33,8 vs 45,2 vs 45,2, $P=0,37$; IMR corr 30,6 vs 30,3 vs 41,4 vs 41,9, $P=0,27$).

Jasno se i konzistentno zapaža unutar svakog pojedinog vremenskog intervalu, da je CFR u kontralateralnoj nonIRA veći nego u susjednoj nonIRA (1,84 vs 2,37, $P=0,037$; 1,68 vs 2,90, $P=0,038$).

Tabela 32. Primarni cilj studije i intrakoronarne fiziološke varijable prema trajanju ukupnog vremena ishemije.

Varijabla	120 min N=29	121-240 min N=56	241-360 min N=25	>360 min N=16	P*
FFR	0,91±0,05	0,91±0,06	0,90±0,08	0,94±0,05	0,23
FFR susedne nonIRA	0,93±0,06	0,96±0,06	0,96±0,05	0,90±0,10	0,10
FFR kontralateralne nonIRA	0,87±0,10	0,84±0,11	0,94±0,04	0,94±0,03	0,16
CFR	1,63±0,77	1,59±0,56	1,65±0,63	1,69±0,99	0,96
CFR susedne nonIRA	1,84±0,84	1,97±0,89	2,63±1,21	1,68±0,72	0,20
CFR kontralateralne nonIRA	2,37±1,04	2,51±1,81	3,24±1,57	2,90±2,19	0,39
IMR, U	34,9±15,77	33,8±22,32	45,2±40,71	45,2±36,90	0,37
IMR corr, U	30,6±14,88	30,3±21,18	41,4±40,0	41,9±34,06	0,27
CWP mean, mmHg	21,4±8,75	20,5±7,41	23,6±4,38	22,2±13,28	0,08
IMR susedne non-IRA arterije, U	22,3±12,11	22,7±11,43	24,9±15,34	17,8±6,01	0,64
IMR kontralateralne arterije, U	15,9±6,00*	26,9±10,40	22,0±9,09	50,9±47,57*	0,42

*N=6 u prvoj koloni, za kontralateralnu nonIRA, N=3 u etvrtoj koloni, za kontralateralnu nonIRA. CFR=rezerva koronarnog protoka; CWP=koronarni “wedge” pritisak; FFR=rezerva koronarne frakcije.

3.8 Sekundarni ciljevi

3.8.1 EKG

Elektrokardiogram (EKG) je ura en kod svih bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba i kod svih bolesnika bez aspiracije unutar 30 min pre pPCI i 60 min nakon pPCI (izvla enje katetera vodi a). Za analizu je bilo dostupno 94,5% (121/128) bolesnika koji su imali EKG pre i 60 min posle pPCI adekvatan za analizu.

Ukupna devijacija ST segmenta pre pPCI je bila sli nih vrednosti u obe grupe (16,2 vs. 18,4 mV, P=0,13). Drugim re ima, nije bilo razlike u elektrokardiografski procenjenoj veli ini infarkta na inicijalnom EKG-u pre pPCI. Nije bilo razlike u ukupnoj devijaciji ST segmenta na EKG-u koji je ura en na 60 min od završetka pPCI (4,4 vs 5,8 mV, P=0,28). Postojala je tendencija ka manjoj sumi ST elevacija u grupi sa aspiracijom (11,2 vs 12,7 mm, P= 0,089). Suma ST elevacija na 60

min od završetka pPCI je bila slična u obe grupe bolesnika. Uestalost potpune rezolucije elevacije ST segmenta je bila slična u obe grupe bolesnika sa i bez aspiracije tromba (61,5 vs. 51,7%, P=0,26) kao i u ustalost odsustva rezolucije elevacije ST segmenta (7,7 vs. 11,7%, P=0,45)(Tabela 33).

Selvester-ov QRS skor za procenu velicine infarkta, računat na osnovu EKG-a pre otpusta, pokazao je slične vrednosti u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba: QRS skor od 0 poena imalo je 27,7 vs 20,6% bolesnika, P=0,33; QRS skor 1-3 poena 57,8 vs 57,1% bolesnika, P=0,96; QRS skor 4-6 poena 12,5 vs 19,0% bolesnika, P=0,31 i QRS skor 7-9 poena imalo je 1,5 vs. 3,2% bolesnika, P=0,55 (Tabela 33).

Tabela 33. Analiza elektrokardiografskih parametara perfuzije miokarda i konačne velicine infarkta prema ITT analizi.

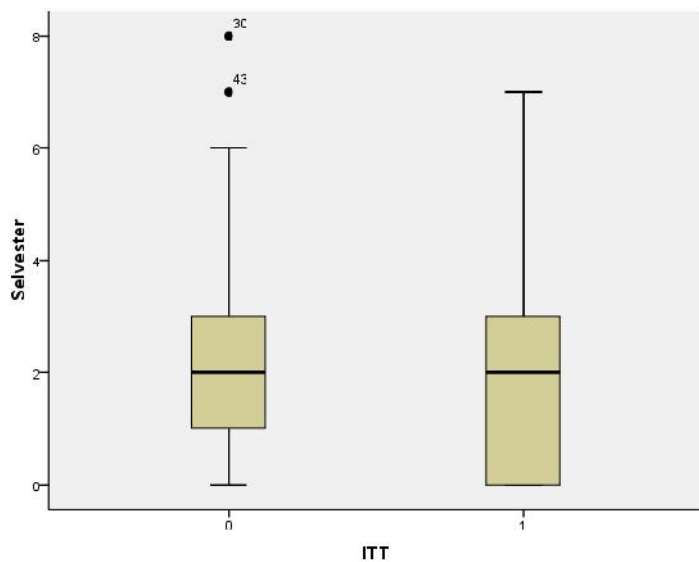
Varijabla	Aspiracija tromba N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
ST devijacija total pre				0,13
...Mean ± SD (N)	16.25±8.62 (61)	18.44±9.65 (60)	17.33±9.17 (121)	.
...medijana, Range (Min , Max)	14.00, (3.50 , 41.00)	16.00, (3.50 , 49.50)	14.50, (3.50 , 49.50)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[14.04 , 18.46]	[15.94 , 20.93]	[15.68 , 18.99]	.
ST devijacija total 60 min				0,28
...Mean ± SD (N)	4.41±3.26 (59)	5.76±5.10 (60)	5.09±4.32 (119)	.
...medijana, Range (Min , Max)	4.00, (0.00 , 13.00)	4.50, (0.20 , 24.50)	4.50, (0.00 , 24.50)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[3.56 , 5.26]	[4.45 , 7.08]	[4.31 , 5.88]	.
ST elevacija pre				0,089
mean ± SD (N)	11,2±7,53 (61)	12,7±6,93 (60)	12,0±7,24	
medijana, range (min, max)	8,5; 30,5 (3,0-33,5)	12,0; 27,5 (2,0-29,5)	10,5; 31,5 (2-33,5)	
95% CI	9,29-13,21	10,89-14,47	10,66-13,28	

ST elevacija 60 min				0,65
mean ± SD (N)	3,5±2,96	4,5±4,81	4,0±4,02	
medijana, range (min, max)	2,0; 24,5 (0-24,5)	3,5; 11,0 (0-11,0)	3,5; 24,5 (0-24,5)	
95% CI	3,25-5,73	2,69-4,23	3,25-4,71	
ST rezolucija (30,70) 60 min				0,84
...Mean ± SD (N)	69.20±24.09 (61)	67.42±26.38 (60)	68.30±25.18 (119)	.
...Median, Range (Min , Max)	75.00, (0.00 , 100.00)	73.30, (0.00 , 100.00)	75.00, (0.00 , 100.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[62.92 , 75.48]	[60.60 , 74.23]	[63.73 , 72.87]	.
ST rezolucija (30,70), 60 min				0,50
ST rezolucija < 30,0%, 60 min	9,83% (6/61)	11,66% (7/60)	9,6% (12/125)	0,45
ST rezolucija 30,0-69,9 % , 60 min	24,59% (15/61)	36,67% (22/60)	33,6% (42/125)	0,48
ST rezolucija 70,0%, 60 min	65,57% (40/61)	51,67% (31/60)	56,8% (71/125)	0,26
Selvester QRS skor				0,26
...0	27.69% (18 / 64)	20.63% (13 / 63)	24.22% (31 / 128)	.
...1	15.38% (10 / 64)	7.94% (5 / 63)	11.72% (15 / 128)	.
...2	26.15% (17 / 64)	34.92% (22 / 63)	30.47% (39 / 128)	.
...3	15.38% (10 / 64)	14.29% (9 / 63)	14.84% (19 / 128)	.
...4	6.15% (4 / 64)	7.94% (5 / 63)	7.03% (9 / 128)	.
...5	1.54% (1 / 64)	6.35% (4 / 63)	3.91% (5 / 128)	.
...6	4.62% (3 / 64)	4.76% (3 / 63)	4.69% (6 / 128)	.
...7	1.54% (1 / 64)	1.59% (1 / 63)	1.56% (2 / 128)	.
...8	0	1.59% (1 / 63)	0.78% (1 / 128)	.
Selvester QRS skor				0,19

mean±SD (N)	1,89±1,75 (N=61)	2,33±1,93 (N=60)		
95% CI donja-gornja granica	1,44-2,33	1,84-2,83,		
medijana (min, max)	2,0 (0-7,0)	2,0 (0-8,0)		
Selvester QRS skor (poeni)				
1-3	57,8 % (37/64)	57,1% (36/63)	57,5% (73/127)	0,96
4-6	12,5% (8/64)	19,0% (12/63)	15,7% (20/127)	0,31
7-9	1,5% (1/64)	3,2% (2/63)	2,4% (3/127)	0,55

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

Nije bilo razlike u veli ini infarkta procenjene pomo u Selvester QRS skora izme u grupe sa aspiracijom i grupe sa standardnom pPCI: medijana 2,0 vs. 2,0, P=0,19 (Slika 23).



Slika 23. Selvester QRS skor u proceni kona ne veli ine infarkta: grupa sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa standardnom pPCI. ITT analiza. ITT 1=grupa sa aspiracijom tromba, ITT 0=grupa sa standardnom pPCI.

Nije bilo značajnih razlika u pogledu elektrokardiografskih parametara ugroženosti miokarda, perfuzije miokarda ili konačne veličine infarkta ni kada je urađena PP analiza (Tabela 34).

Tabela 34. Analiza elektrokardiografskih parametara perfuzije miokarda i konačne veličine infarkta prema PP analizi.

Varijabla	Aspiracija N=75	Bez aspiracije N=53	Svi pacijenti N=128	P*
ST devijacija total pre				0,29
...Mean ± SD (N)	16.89±9.24 (70)	17.94±9.13 (51)	17.33±9.17 (121)	.
...medijana, Range (Min , Max)	14.00, (3.50 , 41.00)	16.50, (3.50 , 49.50)	14.50, (3.50 , 49.50)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[14.69 , 19.10]	[15.37 , 20.51]	[15.68 , 18.99]	.
ST devijacija total 60 min				0,15
...Mean ± SD (N)	4.35±3.22 (68)	6.08±5.33 (51)	5.09±4.32 (119)	.
...medijana, Range (Min , Max)	4.00, (0.00 , 13.00)	4.50, (0.20 , 24.50)	4.50, (0.00 , 24.50)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[3.57 , 5.13]	[4.58 , 7.58]	[4.31 , 5.88]	.
Rezolucija ST (30,70) na 60 min				0,42
...Mean ± SD (N)	70.53±23.13 (68)	65.33±27.63 (51)	68.30±25.18 (119)	.
...medijana, Range (Min , Max)	75.00, (0.00 , 100.00)	69.70, (0.00 , 100.00)	75.00, (0.00 , 100.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[64.93 , 76.13]	[57.55 , 73.10]	[63.73 , 72.87]	.
Selvester QRS skor				0,52
...0	25.33% (19/75)	22.64% (12/53)	24.22% (31/128)	.
...1	14.67% (11/75)	7.55% (4/53)	11.72% (15/128)	.
...2	28.00% (21/75)	33.96% (18/53)	30.47% (39/128)	.
...3	16.00% (12/75)	13.21% (7/53)	14.84% (19/128)	.

...4	5.33% (4/75)	9.43% (5/53)	7.03% (9/128)	.
...5	2.67% (2/75)	5.66% (3/53)	3.91% (5/128)	.
...6	4.00% (3/75)	5.66% (3/53)	4.69% (6/128)	.
...7	2.67% (2/75)		1.56% (2/128)	.
...8		1.89% (1/53)	0.78% (1/128)	.
...nepoznato	1.33% (1/75)		0.78% (1/128)	
Selvester QRS skor				0,38
mean±SD (N)	1,99±1,81 (70)	2,27±1,91 (51)		
95% CI donja-gornja granica	1,56 -2,42	2,27±1,97		
medijana (min, max)	2,00 (0,7)	2,00 (0-8)		
Selvester QRS skor (poeni)				0,44
1-3	58,67% (44/75)	54,72% (29/53)	57,03% (73/128)	
4-6	12,00% (9/75)	20,75% (11/53)	15,62% (20/128)	
7-9	2,67% (2/75)	1,89% (1/53)	2,34% (3/128)	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

3.8.2 Stepen miokardnog ispiranja kontrastom (“myocardial blush grade”, MBG)

Urađene su ITT i PP analiza za angiografske sekundarne ciljeve studije.

Prema ITT analizi, slična je bila zastupljenost višesudovne koronarne bolesti u obe grupe, sa i bez aspiracije tromba: 52,3% vs. 49,2%, P=0,95. Kolaterale Rentrop 2 ili 3 su bile podjednako zastupljene u obe grupe bolesnika: 15,4% vs. 9,5%, P=0,31. Tromb u infarktnoj arteriji je vizualizovan angiografski u 93,8% bolesnika sa aspiracijom i 93,3% bolesnika bez aspiracije tromba. Na angiogramu izmerena dužina tromba je bila 9,66 mm u grupi sa aspiracijom i 8,58 mm u grupi bez aspiracije tromba (P=0,44). Uestalost distalnih embolizacija je bila 13,8% u grupi sa aspiracijom i 18,6% u grupi bez aspiracije tromba (P=0,47).

Nije bilo razlike u stepenu protoka kroz infarktenu arteriju na dijagnostičkom angiogramu (TIMI 0 ili 1: 78,4% vs. 82,5%, $P=0,60$), ali je nakon prolaska i plasiranja koronarne žice u distalnu trećinu infarktne arterije zabeležena veća uestalost TIMI 2 protoka u grupi bez aspiracije (21,5% vs. 43,3%, $P=0,0091$) i trend ka većoj uestalosti TIMI 3 protoka u grupi sa aspiracijom tromba (29,2% vs. 16,7%, $P=0,096$; Tabela 32). Nakon aspiracije tromba ređe je bila pojava okluzije nego nakon predilatacije balon kateterom (TIMI 0 ili 1 1,5%; 1/64 vs 15,6%; 5/32, $P=0,0073$). Na završnom angiogramu slična je uestalost TIMI 3 protoka u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba (95,4% vs. 96,8%, $P=0,67$).

Stepen miokardnog ispiranja je bio sličan u ustalosti u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba: MBG 0 ili 1 21,5 % (14/65) vs 29,0 % (18/62), $P=0,33$ (Tabela 35).

Tabela 35. Analiza angiografskih parametara prema ITT analizi.

Varijable	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
Broj obolelih krvnih sudova				0,95
...1 (jedan)	47,69% (31/65)	50,79% (32/63)	49,22% (63/128)	.
...2 (dva)	36,92% (24/65)	31,75% (20/63)	34,38% (44/128)	.
...3 (tri)	15,38% (10/65)	17,46% (11/63)	16,41% (21/128)	.
Kolaterale (Rentrop)				0,83
...0	56,92% (37/65)	49,21% (31/63)	53,13% (68/128)	.
...1	26,15% (17/65)	25,40% (16/63)	25,78% (33/128)	.
...2	12,31% (8/65)	6,35% (4/63)	9,38% (12/128)	.
...3	3,08% (2/65)	3,17% (2/63)	3,13% (4/128)	.
Tromb prisutan, angiografski	93,85% (61/65)	93,33% (56/60)	93,60% (117/125)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[84,99%, 98,30%]	[83,80% , 98,15%]	[87,78% , 97,20%]	.
Veličina tromba, angiografski (mm)				0,44
...Mean ± SD (N)	9,66±7,42 (62)	8,58±6,52 (59)	9,13±6,99 (121)	.
...Median, Range (Min , Max)	8,00, (0,00, 40,00)	6,00, (0,00 , 30,00)	8,00, (0,00 , 40,00)	.

...[95% CI] (normal approx.)	[7,78 , 11,55]	[6,88 , 10,28]	[7,87 , 10,39]	.
Distalna embolizacija tromba	13,85% (9/65)	18,64% (11/59)	16,13% (20/124)	0,47
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[6,53% , 24,66%]	[9,69% , 30,91%]	[10,14% , 23,81%]	.
TIMI Pre				0,60
...0	76,92% (50/65)	79,37% (50/63)	78,13% (100/128)	.
...1	1,54% (1/65)	3,17% (2/63)	2,34% (3/128)	.
...2	10,77% (7/65)	9,52% (6/63)	10,16% (13/128)	.
...3	10,77% (7/65)	7,94% (5/63)	9,38% (12/128)	.
TIMI posle koronarne žice				0,039
...0	20,0% (13/65)	21,7% (13/60)	20,8% (26/125)	
...1	29,2% (19/65)	18,3% (11/60)	24,0% (30/125)	
...2	21,5% (14/65)	43,3% (26/60)	32,0% (40/125)	
...3	29,2% (19/65)	16,7% (10/60)	23,2% (29/125)	
TIMI posle aspiracije/predilatacije				0,014
...0	0	6,2% (2/32)	2,1% (2/96)	
...1	1,5% (1/64)	9,4% (3/32)	4,2% (4/96)	
...2	10,9% (7/64)	0	66,7% (64/96)	
...3	87,5% (56/64)	84,4% (27/32)	86,5% (83/96)	
TIMI finalni				0,67
...2	4,62% (3/65)	3,17% (2 / 63)	3,91% (5 / 128)	.
...3	95,38% (62/65)	96,83% (61 / 63)	96,09% (123 / 128)	.
MBG finalni				0,23
...0	4,62% (3/65)	6,45% (4/62)	5,51% (7/127)	.
...1	16,92% (11/65)	22,58% (14/62)	19,69% (25/127)	.
...2	38,46% (25/65)	40,32% (25/62)	39,37% (50/127)	.
...3	40,00% (26/65)	30,65% (19/62)	35,43% (45/127)	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. MBG=stepen miokardnog ispiranja kontrastom.

Ura ena je i analiza angiografskih parametara prema protokolu (Tabela 36). Tromb u grupi sa aspiracijom je bio znatno duži od tromba u grupi sa standardnom pPCI (10,6 vs. 6,9 mm, P=0,0077). Nije bilo razlike me u grupama sa i bez aspiracije u pogledu u estalosti distalnih embolizacija (16,0 vs. 16,3%), TIMI 0 ili 1 pre pPCI (81,3 vs. 79,2%), završnog TIMI 3 (94,7 vs 98,1%) ili MBG 0 ili 1 na kraju pPCI (21,3 vs. 30,8%, P=0,18).

Tabela 36. Prikaz angiografskih parametara prema PP analizi.

Varijabla	Aspiracija N=75	Bez aspiracije N=53	Svi pacijenti N=128	P*
Tromb prisutan, angiografski	94,67% (71/75)	92,00% (46/50)	93,60% (117/125)	0,71
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[86,90% , 98,53%]	[80,77%, 97,78%]	[87,78%, 97,20%]	.
Veli ina tromba, angiografski (mm)				0,0077
...Mean ± SD (N)	10,64±7,83 (72)	6,92±4,80 (49)	9,13±6,99 (121)	.
...medijana, Range (Min , Max)	10,00, (0,00 , 40,00)	5,00, (0,00 , 18,00)	8,00, (0,00 , 40,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[8,80 , 12,48]	[5,54 , 8,30]	[7,87 , 10,39]	.
Distalna embolizacija tromba	16,00% (12/75)	16,33% (8/49)	16,13% (20/124)	1
...[95% CI] (Clopper-Pearson)	[8,55% , 26,28%]	[7,32%, 29,66%]	[10,14%, 23,81%]	.
TIMI Pre				0,71
...0	80,00% (60/75)	75,47% (40/53)	78,13% (100/128)	.
...1	1,33% (1/75)	3,77% (2/53)	2,34% (3/128)	.
...2	9,33% (7/75)	11,32% (6/53)	10,16% (13/128)	.
...3	9,33% (7/75)	9,43% (5/53)	9,38% (12/128)	.
TIMI finalni				0,32
...2	5,33% (4/75)	1,89% (1/53)	3,91% (5/128)	.

...3	94,67% (71/75)	98,11% (52/53)	96,09% (123/128)	.
MBG finalni				0,18
...0	5,33% (4/75)	5,77% (3/52)	5,51% (7/127)	.
...1	16,00% (12/75)	25,00% (13/52)	19,69% (25/127)	.
...2	38,67% (29/75)	40,38% (21/52)	39,37% (50/127)	.
...3	40,00% (30/75)	28,85% (15/52)	35,43% (45/127)	.
Kolaterale (Rentrop)				0,14
...0	56,00% (42/75)	49,06% (26/53)	53,13% (68/128)	.
...1	25,33% (19/75)	26,42% (14/53)	25,78% (33/128)	.
...2	10,67% (8/75)	7,55% (4/53)	9,38% (12/128)	.
...3	4,00% (3/75)	1,89% (1/53)	3,13% (4/128)	.
..nepoznato	4,00% (3/75)	15,09% (8/53)	8,59% (11/128)	.
Broj obolelih krvnih sudova				0,92
...1 (jedan)	48,00% (36/75)	50,94% (27/53)	49,22% (63/128)	.
...2 (dva)	37,33% (28/75)	30,19% (16/53)	34,38% (44/128)	.
...3 (tri)	14,67% (11/75)	18,87% (10/53)	16,41% (21/128)	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-vrednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. MBG=stepen miokardnog ispiranja kontrastom.

3.8.3 AUC CK

Veličina infarkta je prikazana na osnovu maksimalnih vrednosti i ukupne površine ispod krive oslobođanja enzima CK, CK-MB i Tn. Za veličinu infarkta je uzeta vrednost AUC CK. Za sve bolesnike u studiji određeno je koliko je uzoraka od predviđenih za pojedine enzime, uzeto adekvatno odnosno koliko je vrednosti koncentracija enzima bilo dostupno za analizu. Za CK dostupno je bilo 89,7% (804/896) uzoraka, za CK MB 75,2% (674/896) uzoraka i za TnI 53,0% (543/1024) uzoraka (P za trend<0,0001). Analiza je urađena kao ITT i kao PP.

U ITT analizi, prikazana je tendencija ka smanjenju CK max u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu pPCI (RR 18,9%, 2168,2 vs 2672,6 ij/L, P=0,0101). Nije bilo značajne razlike u CK MB max između ovih grupa bolesnika (237,3 vs. 246,4 ij/L, P=0,60), ali je Tn max bio značajno manji u grupi sa aspiracijom tromba (RR 42,5%, 49,3 vs 85,7 ij/L, P=0,023). Vrednosti AUC CK MB su bile slične između grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba. Sekundarni cilj, AUC CK je bila manja u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu pPCI (RR 23,9%, 40090 vs. 52676, P=0,048)(Tabela 37).

Tabela 37. Analiza veličine infarkta procenjene na osnovu količine oslobođenog CK, CK-MB i troponina. ITT analiza.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
CK max				0,10
...Mean ± SD (N)	2168,25±1,463,08 (64)	2672,64±1713,90 (61)	2414,39±1604,05 (125)	.
...medijana, Range (Min, Max)	1,827,50 (72,00, 6080,00)	2414,00, (114,00, 7310,00)	1984,00, (72,00, 7310,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1802,78, 2533,72]	[2233,69, 3111,59]	[2130,42, 2698,36]	.
CK MB max				0,60
...Mean ± SD (N)	237,28±179,35 (50)	246,44±174,01 (50)	241,86±175,87 (100)	.
...medijana, Range (Min, Max)	198,50, (14,00, 687,00)	215,50, (38,00, 795,00)	205,50, (14,00, 795,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[186,31, 288,25]	[196,99, 295,89]	[206,96, 276,76]	.
Tn max				0,023
...Mean ± SD (N)	49,32±60,02 (51)	85,67±84,75 (42)	65,73±74,09 (93)	.
...medijana, Range (Min, Max)	26,52, (0,01, 250,15)	71,45, (0,07, 377,85)	42,20, (0,01, 377,85)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[32,44, 66,20]	[59,26, 112,08]	[50,48, 80,99]	.

AUC CK				0,048
...Mean ± SD (N)	40090,02±26157,59 (59)	52676,08±32013,61 (52)	45986,19±29592,9 2 (111)	.
...medijana, Range (Min , Max)	35067,00, (1395,00 , 108222,00)	48591,00, (5760,00 , 159135,00)	35754,00, (1395,00 , 159135,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[33273,31, 46906,72]	[43763,43, 61588,72]	[40419,74, 51552,64]	.
AUC CK-MB				0,27
...Mean ± SD (N)	4798,72±3055,30 (54)	5461,35±3301,34 (51)	5120,57±3179,27 (105)	.
...medijana, Range (Min , Max)	4203,00, (696,00 , 14199,00)	4881,00, (996,00 , 15657,00)	4362,00, (696,00 , 15657,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[3964,79 , 5632,66]	[4532,84 , 6389,87]	[4505,30 , 5735,84]	.

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. AUC = area under the curve; CK = kreatin kinaza; CK-MB= miokardna traka CK; Tn=troponin.

U ITT analizi, vrednost AUC CK je adekvatno ura ena u 90,8% (59) bolesnika sa aspiracijom tromba i u 82,5% (52) bolesnika sa konvencionalnom pPCI. Vrednosti CK MB max su adekvatno ura ene u 76,9% (50) bolesnika sa aspiracijom i 79,4% (50) bolesnika bez aspiracije tromba. Najmanje je bilo raspoloživih vrednosti za odre ivanje Tn max, i to 78,5% (51) u grupi sa aspiracijom i 79,2% (42) u grupi bez aspiracije tromba.

U analizi PP, prikazan je trend ka smanjenju CK max i Tn max u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu pPCI (RR 20,4%, 2185,9 vs 2745,9, P=0,0813; RR 38,7%, 53,4 vs 87,1, P=0,0107, respektivno; Tabela). Nije bilo zna ajne razlike u vredpostima CK MB max i AUC CK MB izme u ispitivanih grupa. Sekundarni cilj studije AUC CK je bio zna ajno niži u grui sa aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu pPCI (RR 24,7%, 40901,9 vs 54338,9, P=0,0468; Tabela 38).

Tabela 38. Analiza PP enzimski procenjene veli ine infarkta na osnovu CK max, CK MB max, Tn max i AUC CK, AUC CK MB.

Varijabla	Aspiracija N=75	Bez aspiracije N=53	Svi pacijenti N=128	P*
CK MAX				0,081
...Mean ± SD (N)	2185,92±1463,22 (74)	2745,90±1750,93 (51)	2414,39±1604,05 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	1842,50, (72,00 , 6080,00)	2483,00, (114,00 , 7310,00)	1984,00, (72,00, 7310,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1846,92 , 2524,92]	[2253,44 , 3238,36]	[2130,42 , 2698,36]	.
CK MB max				0,47
...Mean ± SD (N)	237,92±184,87 (60)	247,78±163,54 (40)	241,86±175,87 (100)	.
...medijana, Range (Min , Max)	198,50, (14,00 , 795,00)	215,5, (38,00 , 768,00)	205,50, (14,00 , 795,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[190,16 , 285,67]	[195,47 , 300,08]	[206,96 , 276,76]	.
Tn max				0,0107
...Mean ± SD (N)	53,40±72,01 (59)	87,13±73,80 (34)	65,73±74,09 (93)	.
...medijana, Range (Min , Max)	25,80, (0,01, 377,85)	72,88, (0,07, 295,08)	42,20, (0,01, 377,85)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[34,64 , 72,17]	[61,38 , 112,88]	[50,48 , 80,99]	.
AUC CK				0,047
...Mean ± SD (N)	40901,91±25946,32 (69)	54338,93±33436,95 (42)	45986,19±29592,92 (111)	.
...medijana, Range (Min , Max)	35205,00, (1395,00 , 108222,00)	48591,00, (5760,00 , 159135,00)	35754,00, (1395,00 , 159135,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[34668,93 , 47134,90]	[43919,24 , 64758,62]	[40419,74 , 51552,64]	.
AUC CK- MB				0,30
...Mean ± SD (N)	4917,52±3224,10 (64)	5437,54±3120,80 (41)	5120,57±3179,27 (105)	.
...medijana, Range (Min , Max)	4269,00, (696,00 , 15636,00)	4881,00, (996,00 , 15657,00)	4362,00, (696,00 , 15657,00)	.

...[95% CI] (normal approx.)	[4112,16 , 5722,87]	[4452,49 , 6422,58]	[4505,30 , 5735,84]	.
------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. AUC = area under the curve; CK = kreatin kinaza; CK-MB= miokardna traka CK ; Tn=troponin.

U PP analizi, vrednost AUC CK je adekvatno ura ena u 92,0% (69) bolesnika sa aspiracijom tromba i u 79,3% (42) bolesnika sa konvencionalnom pPCI. Vrednosti CK MB su adekvatno ura ene u 85,3% (64) bolesnika sa aspiracijom i 77,4% (41) bolesnika bez aspiracije tromba. Najmanje je bilo raspoloživih vrednosti za odre ivanje Tn max, i to 78,7% (59) u grupi sa aspiracijom i 64,2% (34) u grupi bez aspiracije tromba.

3.8.4 EHO

Ehokardiogram je ura en unutar 24h kod 63 bolesnika i kod 1 bolesnika u periodu 24-48 sati, ukupno 98,5% (64) bolesnika sa aspiracijom tromba. U grupi bez aspiracije, ehokardiogram je ura en u prva 24 sata kod 96,8% (61) bolesnika. Kontrolni ehokardiogram je ura en kod 87,7% (57) bolesnika sa aspiracijom i kod 92,1% (58) bolesnika bez aspiracije tromba. Ehokardiografska analiza je ura ena na dva na ina, kao ITT analiza i kao PP analiza (Tabela 39 i 40).

3.8.4.1 Analiza ITT

Unutar prva 24 sata, nije bilo razlike izme u grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba u pogledu svih ehokardiografskih parametara: EDV (119,4 vs. 121,8), EDVI (62,2 vs. 61,9), ESV (60,1 vs. 61,3), ESVI (31,3 vs. 3,1,1), EF (49,2 vs. 49,5), WMSI (1,46 vs. 1,46), CSI (0,54 vs. 0,53) i CSI vol (0,41 vs. 0,40) (Tabela 39).

Ehokardiogram posle 4 meseca je pokazao pove anje EDVI ($8,1 \pm 13,70$ ml/m², 62,2 vs. 67,7 ml/m², P<0,001), nepromenjen ESVI ($1,5 \pm 13,13$ ml/m², 31,3 vs. 30,3 ml/m², P=0,38) , pove anje EF leve komore ($4,8 \pm 9,46\%$, 49,2 vs. 55,2 %, P<0,001), smanjenje WMSI ($-0,10 \pm 0,25$, 1,46 vs. 1,30, P=0,03) i pove anju CSI vol ($0,04 \pm 0,09$, 0,41 vs. 0,43, P=0,02) u grupi sa aspiracijom tromba (Tabela 39). U grupi bez aspiracije, tokom 4 meseca pra enja došlo je do pove anja

EDVI ($8,4 \pm 13,0$ ml/m², 61,9 vs. 70,5 ml/m², $P < 0,001$), nepromenjene vrednosti ESVI ($2,1 \pm 11,12$ ml/m², 31,1 vs. 33,2 ml/m², $P = 0,31$), pove anja EF leve komore ($5,1 \pm 9,85\%$, 49,4 vs. 54,5%, $P = 0,002$), trenda ka smanjenju WMSI ($-0,07 \pm 0,30$, 1,46 vs. 1,39, $P = 0,065$) i pove anja CSI vol ($0,04 \pm 0,10$, 0,40 vs. 0,44, $P = 0,037$).

Nakon 4 meseca pra enja, ehokardiogram je pokazao da nema razlika izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba u pogledu EDVI (67,7 vs. 70,5, $P = 0,50$), ESVI (30,3 vs. 33,3, $P = 0,56$), EF (55,2 vs. 53,8, $P = 0,78$), WMSI (1,30 vs 1,39, $P = 0,47$) i CSI vol (0,43 vs. 0,44, $P = 0,81$) (Tabela 39).

Nije bilo zna ajnih razlika izme u grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba u pogledu procentualnih razlika ehokardiografskih parametara nakon perioda pra enja od 4 meseca: LVEF $0,11 \pm 0,18\%$ vs. $0,09 \pm 0,26\%$, $P = 0,36$; WMSI $-0,12 \pm 0,21$ vs. $-0,05 \pm 0,32$, $P = 0,32$; CSI vol $-0,02 \pm 0,08$ vs $-0,06 \pm 0,15$, $P = 0,27$ (Tabela 39). Drugim re ima, LVEF je u grupi sa aspiracijom tromba pove ana za 11%, a u grupi bez aspiracije za 9% na 4 meseca pra enja ($P = 0,26$), WMSI je smanjen kod bolasnika sa aspiracijom tromba za 8%, a kod onih bez aspiracije za 4% ($P = 0,32$), i CSI vol je smanjen za 2% u grupi sa aspiracijom, dok je u grupi bez aspiracije tromba smanjen za 6% ($P = 0,27$).

U estalost remodelovanja leve komore, nakon 4 meseca pra enja, je u grupi sa aspiracijom tromba iznosila 26,3% (15/57), a u grupi bez aspiracije 32,8% (19/58, $P = 0,45$). U estalost reverznog remodelovanja leve komore je u grupi sa aspiracijom iznosila 40,4% (23/57), a u grupi bez aspiracije 31,0% (19/58, $P = 0,30$).

Tabela 39. Analiza ehokardiografskih parametara na osnovu ITT analize.

Varijabla	Aspiracija N=65	Bez aspiracije N=63	Svi pacijenti N=128	P*
LK EDV 24h				0,44
...Mean \pm SD (N)	119,42 \pm 27,05 (64)	121,80 \pm 26,03 (61)	120,58 \pm 26,48 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	117,00, (75,00 , 193,00)	123,00, (77,00 , 218,00)	120,00, (75,00 , 218,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[112,66 , 126,18]	[115,14 , 128,47]	[115,90 , 125,27]	.

LK EDV/bsa 24h				0,84
...Mean ± SD (N)	62,24±12,52 (64)	61.87±11.25 (61)	62.06±11.87 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	60,25, (35,00 , 97,00)	63.00, (40.00 , 103.00)	61.00, (35.00 , 103.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[59,11 , 65,37]	[58.98 , 64.75]	[59.96 , 64.16]	.
LK ESV 24h				0,86
...Mean ± SD (N)	60,11±17,25 (64)	61.30±19.85 (61)	60.69±18.50 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	57,00, (29,00 , 105,00)	58.00, (33.00 , 141.00)	57.00, (29.00 , 141.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[55,80 , 64,42]	[56.21 , 66.38]	[57.41 , 63.96]	.
LK ESV/bsa 24h				0,60
...Mean ± SD (N)	31,28±8,45 (64)	31.12±9.47 (61)	31.20±8.93 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	29,50, (15,00 , 56,00)	30.00, (16.00 , 67.00)	30.00, (15.00 , 67.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[29,17 , 33,39]	[28.70 , 33.55]	[29.62 , 32.78]	.
LK EDV 4mo				0,33
...Mean ± SD (N)	131,30±31,55 (57)	138,21±34,85 (58)	134,78±33.30 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	129,00, (89,00 , 226,00)	131,50, (83,00 , 247,00)	131.00, (83.00 , 247.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[122,93 , 139,67]	[129.04 , 147.37]	[128.63 , 140.93]	.
LK EDV/bsa 4mo				0,505
...Mean ± SD (N)	67,74±13,78 (57)	70.55±17.39 (58)	69.16±15.70 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	65,00, (44,00 , 111,00)	67.00, (46.00 , 138.00)	66.00, (44.00 , 138.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[64,08 , 71,39]	[65.98 , 75.12]	[66.26 , 72.06]	.
LK ESV 4mo				0,37
...Mean ± SD (N)	58,49±27,33 (57)	64.97±32.97 (58)	61.76±30.35 (115)	.

...medijana, Range (Min , Max)	51,0, (8,00 , 165,00)	54.50, (28.00 , 179.00)	53.00, (8.00 , 179.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[51,24 , 65,74]	[56.30 , 73.63]	[56.15 , 67.36]	.
LK ESV/bsa 4mo				0,56
...Mean ± SD (N)	30,32±12,48 (57)	33.25±17.31 (58)	31.80±15.12 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	26,00, (14,00 , 81,00)	28.00, (14.00 , 106.00)	28.00, (14.00 , 106.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[27,01 , 33,63]	[28.69 , 37.80]	[29.00 , 34.59]	.
CSI 24h				0,47
...Mean ± SD (N)	0,54±0,07 (64)	0.53±0.06 (61)	0.53±0.07 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0,53, (0,39 , 0,67)	0.52, (0.40 , 0.68)	0.53, (0.39 , 0.68)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,52 , 0,55]	[0.51 , 0.54]	[0.52 , 0.54]	.
CSI 4mo				0,94
...Mean ± SD (N)	0,55±0,07 (57)	0.55±0.09 (58)	0.55±0.08 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0,53, (0,40 , 0,74)	0.53, (0.40 , 0.90)	0.53, (0.40 , 0.90)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,53 , 0,56]	[0.53 , 0.57]	[0.53 , 0.56]	.
CSI vol 24h				1
...Mean ± SD (N)	0,41±0,10 (64)	0,40±0,08 (61)	0,41±0,09 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0,39, (0,26 , 0,64)	0,39, (0,26 , 0,63)	0,39, (0,26 , 0,64)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,38 , 0,43]	[0.38 , 0.42]	[0.39 , 0.42]	.
CSI vol 4mo				0,81
...Mean ± SD (N)	0,43±0,10 (57)	0,44±0,12 (58)	0,44±0,11 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0,41, (0,28 , 0,67)	0,43, (0,25 , 0,92)	0,42, (0,25 , 0,92)	.
...[95% CI] (normal	[0.41 , 0.46]	[0.41 , 0.47]	[0.42 , 0.46]	.

approx.)				
delta CSI vol				0,27
...Mean ± SD (N)	-0,02±0,08 (57)	-0,06±0,15 (58)	-0,04±0,12 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	-0,01, (-0,24 , 0,15)	-0,03, (-0,90 , 0,20)	-0,02, (-0,90 , 0,20)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[-0.04 , -0.00]	[-0.10 , -0.02]	[-0.06 , -0.02]	.
WMSI 24h				0,82
...Mean ± SD (N)	1,46±0,33 (64)	1,46±0,35 (61)	1,46±0,34 (125)	.
...Median, Range (Min , Max)	1,35, (1,00 , 2,41)	1,35, (1,00 , 2,29)	1,35, (1,00 , 2,41)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1.38 , 1.54]	[1.37 , 1.55]	[1.40 , 1.52]	.
WMSI 4mo				0,47
...Mean ± SD (N)	1,30±0,30 (57)	1,39±0,48 (58)	1,35±0,40 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	1,23, (1,00 , 2,29)	1,23, (1,00 , 3,00)	1,23, (1,00 , 3,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1.22 , 1.38]	[1.27 , 1.52]	[1.27 , 1.42]	.
delta WMSI				0,32
...Mean ± SD (N)	-0,12±0,21 (57)	-0,05±0,32 (58)	-0,09±0,27 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	0,11, (-0,28 , 0,89)	0,06, (-1,11 , 0,66)	0,08, (-1,11 , 0,89)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,07 , 0,18]	[-0,03 , 0,14]	[0,04 , 0,14]	.
delta WMSI %				0,28
...Mean ± SD (N)	-0,08±0,13 (57)	-0,04±0,19 (58)	-0,06±0,17 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	-0,09, (0,22 , -0,41)	-0,05, (0,67 , -0,39)	-0,06, (0,67 , -0,41)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,05 , -0,12]	[0,01 , -0,09]	[0,03 , -0,09]	.
EF 24h				0,89

...Mean ± SD (N)	49,23±9,00 (64)	49,51±9,57 (61)	49,37±9,25 (125)	.
...Median, Range (Min , Max)	52.,0, (25,00 , 66,00)	50,00, (25,00 , 66,00)	51,00, (25,00 , 66,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[46,99 , 51,48]	[47,06 , 51,96]	[47,73 , 51,01]	.
EF 4mo				0,75
...Mean ± SD (N)	55,23±10,22 (57)	53,81±12,68 (58)	54,51±11,50 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	57,00, (27,00 , 72,00)	56,50, (23,00 , 73,00)	57,00, (23,00 , 73,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[52,52 , 57,94]	[50,48 , 57,14]	[52,39 , 56,64]	.
delta EF				0,40
...Mean ± SD (N)	5,12±7,68 (57)	3,72±10,99 (58)	4,42±9,48 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	4,00, (-21,00 , 15,00)	3,50, (-30,00 , 27,00)	4,00, (-30,00 , 27,00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[7,16 , -3,08]	[6,61 , -0,83]	[6,17 , -2,67]	.
delta EF %				0,36
...Mean ± SD (N)	0,11±0,18 (57)	0,09±0,26 (58)	0,10±0,22 (115)	.
...Median, Range (Min , Max)	0,08, (-0,54 , 0,33)	0,06, (-1,00 , 0,46)	0,08, (-1,00 , 0,46)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,16 , -0,06]	[0,15 , -0,02]	[0,14 , -0,06]	.
Remodelovanje LK	26,3% (15)	32,8% (19)	29,6% (34)	0,45
Reverzno remodelovanje LK	40,4% (23)	31,0% (18)	35,6% (41)	0,30

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

3.8.4.2 Analiza PP

U analizi PP ehokardiogram je u prva 24 sasta ura en u 98,7% (74) bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba i u 96,2% (51) bolesnika u grupi sa konvencionalnom pPCI. Nakon 4

meseca, ehokardiogram je ura en kod 88,0% (66) bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba i u 92,5% (49) bolesnika u grupi bez aspiracije tromba.

Unutar prva 24 sata, nije bilo razlike izme u grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba u pogledu svih ehokardiografskih parametara: EDV (118,2 ml vs. 124,0 ml), EDVI (61,5 ml/m² vs. 62,8 ml/m²), ESV (59,8ml vs. 61,9 ml), ESVI (31,1 ml/m² vs. 31,4 ml/m²), EF (49,0% vs. 49,9%), WMSI (1,47 vs. 1,45), CSI (0,54 vs. 0,53) i CSI vol (0,41 vs. 0,41) (Tabela 40).

Ehokardiogram posle 4 meseca je pokazao pove anje EDVI (6,6±14,21 ml/m², 61,5 vs. 68,1 ml/m², P=0,002), nepromenjen ESVI (0,2±11,30 ml/m², 31,1 vs.31,3 ml/m², P=0,68) , pove anje EF leve komore (6,6±10,19%, 49,0 vs. 55,6 %, P<0,001), smanjenje WMSI (-0,17±0,30, 1,47 vs. 1,30, P=0,003) i trend ka pove anju CSI vol (0,02±0,10, 0,41 vs. 0,43, P=0,09) u grupi sa aspiracijom tromba (Tabela). U grupi sa konvencionalnom pPCI vi ene su veoma sli ne promene posle 4 meseca pra enja: pove an je EDVI (7,7±11,75 ml/m²; 62,8 ml/m² vs. 70,5 ml/m², P<0,001), nepromenjenost ESVI (2,3±10,19 ml/m²; 31,4 ml/m² vs. 33,7 ml/m², P=0,39), pove anje LVEF (3,01±6,51%; 49,9% vs.53,0%, P=0,003),trend ka smanjenju WMSI (-0,04±0,23; 1,45 vs 1,41, P=0,10) i trend ka pove anju CSI vol (0,03±0,09; 0,41 vs. 0,44, P=0,082).

Nakon 4 meseca pra enja, ehokardiogram je pokazao da nema razlika izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba u pogledu EDV (132,4 vs. 138,0, P=0,29), EDVI (68,1 vs. 70,5, P=0,38), ESV (58,9 vs. 65,6, P=0,21), ESVI (31,3 vs. 33,7, P=0,68), EF (55,6 vs. 53,0, P=0,39), WMSI (1,30 vs 1,41, P=0,29) i CSI vol (0,43 vs. 0,44, P=0,71) (Tabela 40).

Tokom 4 meseca pra enja, u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa konvencionalnom pPCI zapažen je trend ka ve em procentualnom pove anju LVEF 0,12±0,18% vs. 0,07±0,27%, P=0,088, trend ka ve em procentualnom smanjenju WMSI -0,08±0,13 vs. -0,03±0,20, P=0,11 i sli no procentualno pove anje CSI vol 0,03±0,08 vs 0,05±0,16, P=0,69 (Tabela 40). Drugim re ima, LVEF je u grupi sa aspiracijom tromba pove ana za 12%, a u grupi bez aspiracije za 7% na 4 meseca pra enja (P=0,088), WMSI je smanjen kod bolasnika sa aspiracijom tromba za 8%, a kod onih bez aspiracije za 3% (P=0,11), i CSI vol je pove an za 3% u grupi sa aspiracijom, dok je u grupi bez aspiracije tromba pove an za 5% (P=0,69).

U estalost remodelovanja leve komore, nakon 4 meseca pra enja, je u grupi sa aspiracijom tromba iznosila 30,3% (20/66), a u grupi bez aspiracije 28,6% (14/49, P=0,84). U estalost reverznog remodelovanja leve komore je u grupi sa aspiracijom iznosila 42,4% (28/66), a u grupi bez aspiracije 28,6% (14/49, P=0,12).

Tabela 40. Analiza ehokardiografskih parametara prema PP analizi, unutar prva 24 sata i nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja.

Varijabla	Aspiracija N=75	Bez aspiracije N=53	Svi pacijenti N=128	P*
LK EDV 24h				0,15
...Mean ± SD (N)	118.23±26.55 (74)	124.00±26.25 (51)	120.58±26.48 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	114.50, (75.00 , 193.00)	127.00, (77.00 , 218.00)	120.00, (75.00 , 218.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[112.08 , 124.38]	[116.62 , 131.38]	[115.90 , 125.27]	.
LK EDV/bsa 24h				0,27
...Mean ± SD (N)	61.55±12.09 (74)	62.80±11.63 (51)	62.06±11.87 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	60.00, (35.00 , 97.00)	64.00, (40.00 , 103.00)	61.00, (35.00 , 103.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[58.75 , 64.35]	[59.53 , 66.07]	[59.96 , 64.16]	.
LK ESV 24h				0,83
...Mean ± SD (N)	59.82±16.82 (74)	61.94±20.81 (51)	60.69±18.50 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	57.00, (29.00 , 105.00)	55.00, (34.00 , 141.00)	57.00, (29.00 , 141.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[55.93 , 63.72]	[56.09 , 67.80]	[57.41 , 63.96]	.
LK ESV/bsa 24h				0,68
...Mean ± SD (N)	31.08±8.12 (74)	31.38±10.07 (51)	31.20±8.93 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	29.50, (15.00 , 56.00)	30.00, (16.00 , 67.00)	30.00, (15.00 , 67.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[29.20 , 32.96]	[28.55 , 34.21]	[29.62 , 32.78]	.

approx.)				
LK EDV 4mo				0,30
...Mean ± SD (N)	132.38±33.79 (66)	138.02±32.69 (49)	134.78±33.30 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	128.00, (83.00 , 230.00)	134.00, (89.00 , 247.00)	131.00, (83.00 , 247.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[124.07 , 140.68]	[128.63 , 147.41]	[128.63 , 140.93]	.
LK EDV/bsa 4mo				0,38
...Mean ± SD (N)	68.14±14.60 (66)	70.53±17.11 (49)	69.16±15.70 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	64.50, (44.00 , 111.00)	67.00, (46.00 , 138.00)	66.00, (44.00 , 138.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[64.55 , 71.73]	[65.61 , 75.45]	[66.26 , 72.06]	.
LK ESV 4mo				0,21
...Mean ± SD (N)	58.89±28.86 (66)	65.61±32.14 (49)	61.76±30.35 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	50.50, (8.00 , 165.00)	57.00, (36.00 , 179.00)	53.00, (8.00 , 179.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[51.80 , 65.99]	[56.38 , 74.84]	[56.15 , 67.36]	.
LK ESV/bsa 4mo				0,36
...Mean ± SD (N)	30.40±13.16 (66)	33.68±17.38 (49)	31.80±15.12 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	26.00, (14.00 , 81.00)	30.00, (16.00 , 106.00)	28.00, (14.00 , 106.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[27.16 , 33.63]	[28.69 , 38.67]	[29.00 , 34.59]	.
CSI 24h				0,38
...Mean ± SD (N)	0.54±0.07 (74)	0.53±0.06 (51)	0.53±0.07 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.53, (0.39 , 0.68)	0.52, (0.40 , 0.66)	0.53, (0.39 , 0.68)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.52 , 0.55]	[0.51 , 0.54]	[0.52 , 0.54]	.
CSI 4mo				0,95

...Mean ± SD (N)	0.55±0.08 (66)	0.55±0.09 (49)	0.55±0.08 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.53, (0.40 , 0.74)	0.53, (0.40 , 0.90)	0.53, (0.40 , 0.90)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.53 , 0.56]	[0.52 , 0.57]	[0.53 , 0.56]	.
CSI vol 24h				0,60
...Mean ± SD (N)	0.41±0.10 (74)	0.41±0.08 (51)	0.41±0.09 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.38, (0.26 , 0.64)	0.40, (0.26 , 0.63)	0.39, (0.26 , 0.64)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.38 , 0.43]	[0.38 , 0.43]	[0.39 , 0.42]	.
CSI vol 4mo				0,71
...Mean ± SD (N)	0.43±0.10 (66)	0.44±0.12 (49)	0.44±0.11 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.41, (0.25 , 0.67)	0.43, (0.26 , 0.92)	0.42, (0.25 , 0.92)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.41 , 0.46]	[0.41 , 0.48]	[0.42 , 0.46]	.
delta CSI vol				0,68
...Mean ± SD (N)	0.03±0.08 (66)	0.05±0.16 (49)	0.04±0.12 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.02, (0.31 , -0.15)	0.03, (0.90 , -0.20)	0.02, (0.90 , -0.20)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.05 , 0.01]	[0.10 , 0.01]	[0.06 , 0.02]	.
WMSI 24h				0,68
...Mean ± SD (N)	1.47±0.34 (74)	1.45±0.34 (51)	1.46±0.34 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	1.35, (1.00 , 2.41)	1.41, (1.00 , 2.29)	1.35, (1.00 , 2.41)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[1.39 , 1.55]	[1.36 , 1.55]	[1.40 , 1.52]	.
WMSI 4mo				0,29
...Mean ± SD (N)	1.30±0.31 (66)	1.41±0.50 (49)	1.35±0.40 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	1.21, (1.00 , 2.29)	1.23, (1.00 , 3.00)	1.23, (1.00 , 3.00)	.

...[95% CI] (normal approx.)	[1.22 , 1.38]	[1.27 , 1.55]	[1.27 , 1.42]	.
delta WMSI				0,12
...Mean ± SD (N)	0.13±0.21 (66)	0.03±0.33 (49)	0.09±0.27 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.12, (-0.28 , 0.89)	0.06, (-1.11 , 0.66)	0.08, (-1.11 , 0.89)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.08 , 0.18]	[-0.06 , 0.13]	[0.04 , 0.14]	.
delta WMSI %				0,11
...Mean ± SD (N)	0.08±0.13 (66)	0.03±0.20 (49)	0.06±0.17 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0.09, (-0.22 , 0.41)	0.05, (-0.67 , 0.39)	0.06, (-0.67 , 0.41)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0.05 , 0.12]	[-0.03 , 0.08]	[0.03 , 0.09]	.
EF 24h				0,57
...Mean ± SD (N)	49.01±8.77 (74)	49.88±9.96 (51)	49.37±9.25 (125)	.
...medijana, Range (Min , Max)	51.50, (25.00 , 66.00)	50.00, (25.00 , 66.00)	51.00, (25.00 , 66.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[46.98 , 51.05]	[47.08 , 52.68]	[47.73 , 51.01]	.
EF 4mo				0,39
...Mean ± SD (N)	55.64±10.28 (66)	53.00±12.92 (49)	54.51±11.50 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	57.00, (27.00 , 72.00)	56.00, (23.00 , 73.00)	57.00, (23.00 , 73.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[53.11 , 58.16]	[49.29 , 56.71]	[52.39 , 56.64]	.
delta EF				0,088
...Mean ± SD (N)	5.70±7.86 (66)	2.69±11.16 (49)	4.42±9.48 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	4.00, (21.00 , -15.00)	3.00, (30.00 , -27.00)	4.00, (30.00 , -27.00)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[7.63 , 3.76]	[5.90 , 0.51]	[6.17 , 2.67]	.
delta EF %				0,082

...Mean ± SD (N)	0.,2±0,18 (66)	0,07±0,27 (49)	0,10±0,22 (115)	.
...medijana, Range (Min , Max)	0,09, (0,54 , -0,33)	0,06, (1,00 , -0,46)	-0,08, (1,00 , -0,46)	.
...[95% CI] (normal approx.)	[0,17 , 0,08]	[0,14 , - 0,01]	[0,14 , 0,06]	.
Remodelovanje LK	30,3% (20)	28,6% (14)	29,6% (34)	0,84
Reverzno remodelovanje LK	42,4% (28)	28,6% (14)	36,5% (42)	0,12

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-rednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable.

Prema trajanju ukupnog vremena ishemije, nije bilo razlike u srednjim vrednostima EDVI, ESVI, EF, WMSI i CSI vol unutar prva 24 sata izme u pojedinih intervala (120 min, 121-240 min, 241-360 min i >360 min) ukupnog trajanja ishemije (Tabela 41). Nisu zapažene razlike u vrednostima EDVI, ESVI, EF, WMSI i CSI vol nakon 4 meseca pra enja prema vremenskim intervalima ukupnog trajanja ishemije (120 min, 121-240 min, 241-360 min i >360 min). Stepenn promena vrednosti EDVI, ESVI, LVEF, WMSI i CSI vol, izražen kao procentualne vrednosti njihovih promena tokom 4 meseca pra enja, je sli an u svim vremenskim intervalima ukupnog vremena ishemije (120 min, 121-240 min, 241-360 min i >360 min) (Tabela 41). Drugim re ima, tokom 4 meseca pra enja, pove anje EDVI, pove anje EF, smanjenje WMSI i pove anje CSI vol su istosmerne i sli ne veli ine. Srednja vrednost ESVI se ne menja tokom 4 meseca pra enja ni u jednom od navedenih intervala ukupnog vremena ishemije (Tabela 41).

Tabela 41. Ehokardiografska analiza prema trajanju ukupnog vremena ishemije

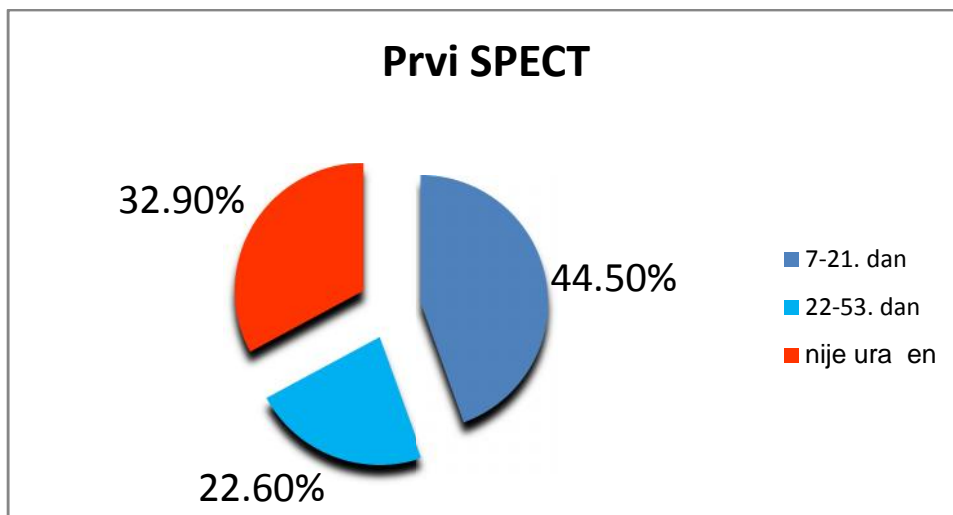
Variable	120 min N=29	121-240 min N=56	241-360 min N=25	>360 min N=16	P*
Unutar 24h					
EDVI, ml/m2	61,8±12,04 (29)	61,9±11,75 (55)	62,6±11,67 (23)	61,8±14,60 (14)	0,77
ESVI, ml/m2	29,9±8,09	32,0±10,10	30,0±7,62	31,8±8,35	0,42
EF, %	50,5±9,49	48,6±9,28	50,6±8,80	48,4±10,40	0,41
WMSI	1,39±0,29	1,49±0,36	1,45±0,33	1,48±0,35	0,25

CSI vol	0,43±0,11	0,41±0,09	0,40±0,08	0,39±0,07	0,57
Posle 4 meseca					.
EDVI, ml/m ²	66,9±16,76 (27)	70,3±17,75 (52)	69,0±10,37 (20)	68,2±12,84 (11)	0,77
ESVI, ml/m ²	30,2±16,41	33,0±17,19	30,7±9,50	30,3±8,51	0,70
EF, %	55,6±10,83	53,8±13,12	55,5±8,93	54,9±8,80	0,44
WMSI	1,27±0,39	1,39±0,45	1,31±0,32	1,34±0,19	0,23
CSI vol	0,44±0,12	0,44±0,12	0,43±0,08	0,42±0,07	0,55
Procentualna razlika, %delta					.
EDVI, ml/m ²	0,11±0,12 (27)	0,09±0,16 (52)	0,09±0,15 (20)	0,02±0,21 (11)	0,36
ESVI, ml/m ²	-0,03±0,26	-0,04±0,32	-0,07±0,33	-0,18±0,54	0,41
EF, %	0,07±0,19	0,02±0,25	0,06±0,16	0,09±0,10	0,28
WMSI	0,07±0,14	0,04±0,19	0,06±0,14	0,10±0,10	0,38
CSI vol	0,10±0,14	0,04±0,22	0,05±0,18	0,02±0,15	0,41

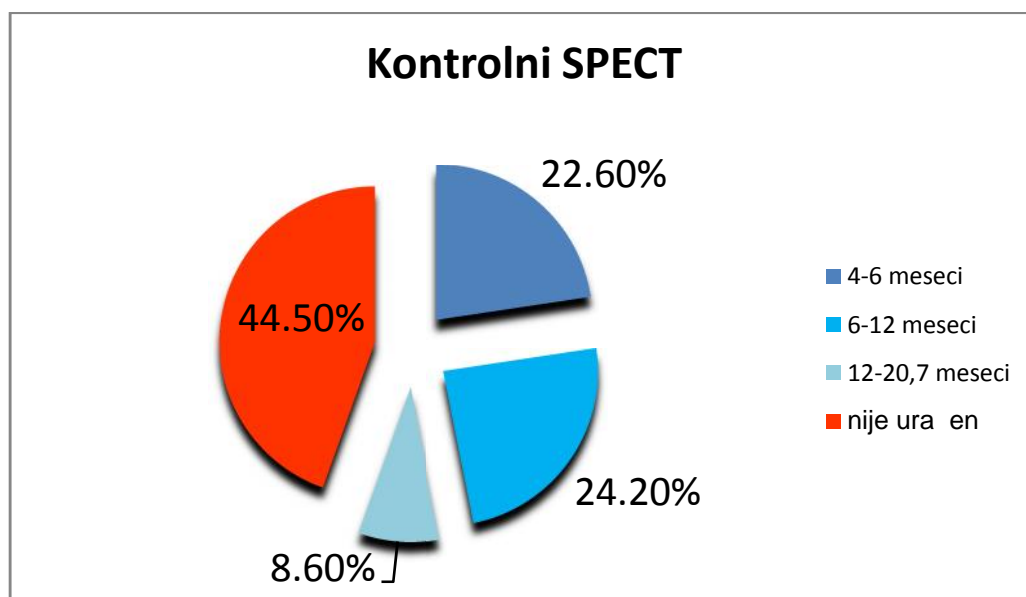
*Kruskal-Wallis-ov test za kontinuirane varijable sa doistribucijom koja odstupa od normalne raspodele (k=4).CSI vol= indeks sr ane sferi nosti, EDVI= volumenski indeks na kraju dijastole, EF ejectiona frakcija leve komore, ESVI=volumenski indeks na kraju sistole, WMSI=indeks skora pokretljivosti zidova leve komore.

3.8.5 SPECT

Kompjuterizovana tomografija emisijom jednog fotona (SPECT) je ura ena izme u 7. i 21. dana kod 57 (44,5%) bolesnika, do 53. dana kod presostalnih 29 (22,6%) bolesnika, tako da je 86 (67,2%) bolesnika imalo prvi SPECT nakon pPCI. Kontrolni SPECT je ura en kod 71 (55,5%) bolesnika, i to u periodu 4-6 meseci kod 29 (22,6%), 6-12 meseci kod 31 (24,2%) bolesnika i preostalnih 11 (8,6%) bolesnika od 12 do 20,7 meseci od primarne PCI (Slika 24a).



Slika 24. a) Distribucija bolesnika prema vremenskim intervalima za prvi SPECT nakon pPCI.



b) distribucija bolesnika prema vremenskim intervalima za kontrolni SPECT.

SPECT je ura en u proseku (mediana) 18. odnosno 17. dana nakon pPCI u grupi sa aspiracijom odnosno u grupi bez aspiracije tromba (Slika 24b). Nije bilo zna ajnih razlika u EDV, ESV, EF niti u SRS u grupi sa aspiracijom u odnosu na konvencionalnu pPCI: Kontrolni SPECT je ura en u proseku (medijana) 6,7 meseci nakon pPCI u grupi sa aspiracijom i nakon 7.0 meseci u

grupi bez aspiracije tromba. Kontrolni SPECT je pokazao da izme u grupa bolesnika nema razlike u pogledu vrednosti EDV, ESV, EF i SRS (Tabela 42).

Tabela 42. Prikazane su vrednosti EDV, ESV, EF i SRS na prvom i kontrolnom SPECT-u, kao i njihove procentualne promene tokom period pra enja.

Varijabla	Aspiracija N=46	Bez aspiracije N=39	Svi pacijenti N=84	P*
SPECT 7-21. dana, dana	20,7±13,36	19,2±11,50	20,0±12,50	0,58
median, range (max, min)	18,0, (2, 53)	17,0, (3, 49)	17,5, (2,0, 53,0)	0,82
EDV				
mean± SD (N)	122,5±45,59 (46)	126,5±43,17 (39)	124,4±44,28 (85)	0,45
...Median, Range (Min , Max)	114,5, (46,0 , 267,0)	125,0, (57,0, 253,0)	119,75, (46,0 , 267,0)	
ESV				
...Mean ± SD (N)	64,2±40,46 (46)	61,2±37,31 (39)	62,8±38,84 (85)	0,72
...Median, Range (Min , Max)	53,5, (8,0 , 195,0)	50,0, (6,0, 183,0)	51,75, (6,0 , 195,0)	
EF				
...Mean ± SD (N)	50,8±12,79 (46)	52,7±11,49 (39)	51,7±12,18 (85)	0,22
...Median, Range (Min , Max)	50,5, (21,0, 77,0)	55,0, (28,0, 75,0)	52,75, (21,0, 77,0)	
SRS				
...Mean ± SD (N)	12,6±10,82 (46)	14,8±11,23 (39)	13,6±11,0 (85)	0,31
...Median, Range (Min , Max)	10,5, (0, 38,0)	13,0, (0, 43,0)	11,75, (0 , 43,0)	
SPECT 4-6. meseca, meseci	8,5±4,35	8,9±4,80	8,7±4,54	0,64
median, range (min, max)	6,7, (3,2, 19,6)	7,0, (3,2, 20,7)	6,85, (3,2, 20,7)	
EDV				
...Mean ± SD (N)	131,0±43,68 (35)	124,9±44,16 (34)	128±43,69 (69)	0,41

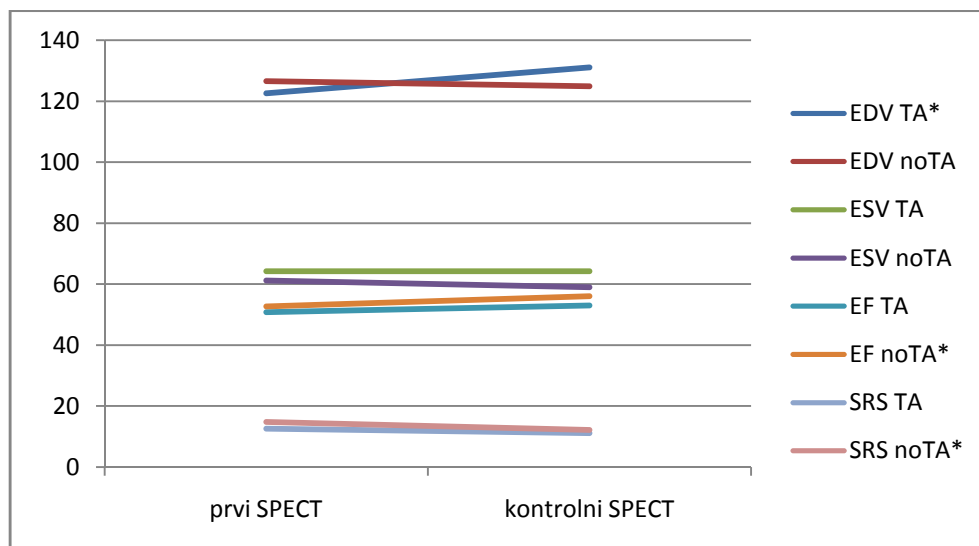
...Median, Range (Min , Max)	124,0, (46, 222)	119,0, (62,0, 246,0)	121,5, (46,0, 246,0)	
ESV				
...Mean \pm SD (N)	64,2 \pm 40,61	59,0 \pm 36,65	61,7 \pm 38,54	0,51
...Median, Range (Min , Max)	60,0, (10, 174)	49,0, (20,0, 180,0)	54,5, (10,0, 180,0)	
EF				
...Mean \pm SD (N)	53,0 \pm 13,41	56,1 \pm 10,93	54,5 \pm 12,30	0,42
...Median, Range (Min , Max)	52,0, (22,0, 71,0)	59,0, (24,0, 72,0)	55,5, (22,0, 72,0)	
SRS				
...Mean \pm SD (N)	11,2 \pm 10,37	12,2 \pm 9,82	11,6 \pm 10,05	0,44
...Median, Range (Min , Max)	8,0, (0, 37)	10,0, (1,0, 37,0)	9,0, (0, 37,0)	
Procentualna promena				
EDV, (N)	0,050 \pm 0,15 (35)	0,0014 \pm 0,17 (30)	0,028 \pm 0,16 (65)	0,57
ESV	-0,073 \pm 0,30	-0,095 \pm 0,46	-0,083 \pm 0,38	0,75
EF	0,026 \pm 0,21	0,052 \pm 0,17	0,038 \pm 0,19	0,89
SRS	0,22 \pm 0,62	0,26 \pm 0,38	0,22 \pm 0,53	0,54

*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable; Fischer za binarne varijable; Cochran-Mantel-Haenszel test za multinomijalne varijable. EDV=volumen leve komore na kraju dijastole, EF=ejekciona frakcija leve komore, ESV=volumen leve komore na kraju sistole, SRS=zbirni skor u miru ("summed rest score").

U procentualnim razlikama, u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu bez aspiracije tromba, EDV se poveao za 5% i za 0,1% respektivno, ESV se smanjio za 7,3% i 9,5%, respektivno, EF se poveala za 2,6% i 5,2%, dok se SRS smanjila za 22% odnosno za 26% respektivno. Izmeu grupe sa aspiracijom i grupe sa standardnom pPCI, ove razlike u procentualnim promenama SPECT parametara nisu bile znajne.

Kada se pogleda kretanje ovih SPECT parametara tokom perioda praenja onda se zapaaju njihove znajne promene. Tako se u grupi sa aspiracijom tromba EDV znajno poveao tokom

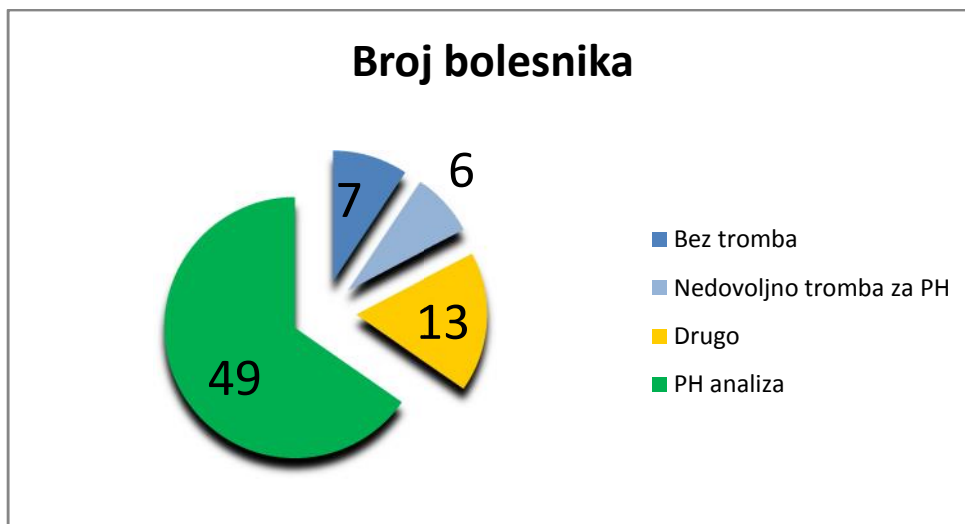
perioda pra enja ($122,5 \pm 45,59$ vs. $131,0 \pm 43,68$, $P=0,030$), dok se drugi parametri nisu zna ajno menjali ESV ($P=0,78$), EF ($P=0,22$) ni SRS ($P=0,39$). U grupi sa konvencionalnom pPCI zna sjno se pove ala EF ($52,7 \pm 11,49$ vs. $56,1 \pm 10,93$, $P=0,025$), dok se SRS zna ajno smanjio ($14,8 \pm 11,23$ vs. $12,2 \pm 9,82$, $P=0,0032$). Nisu se tokom perioda pra enja menjali ESV ($P=0,87$) ni EDV ($P=0,71$) u grupi sa konvencionalnom pPCI tokom perioda pra enja (Slika 25).



Slika 25. Prikaz promena SPECT parametara tokom perioda pra enja u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa konvencionalnom pPCI. * $P < 0,05$.

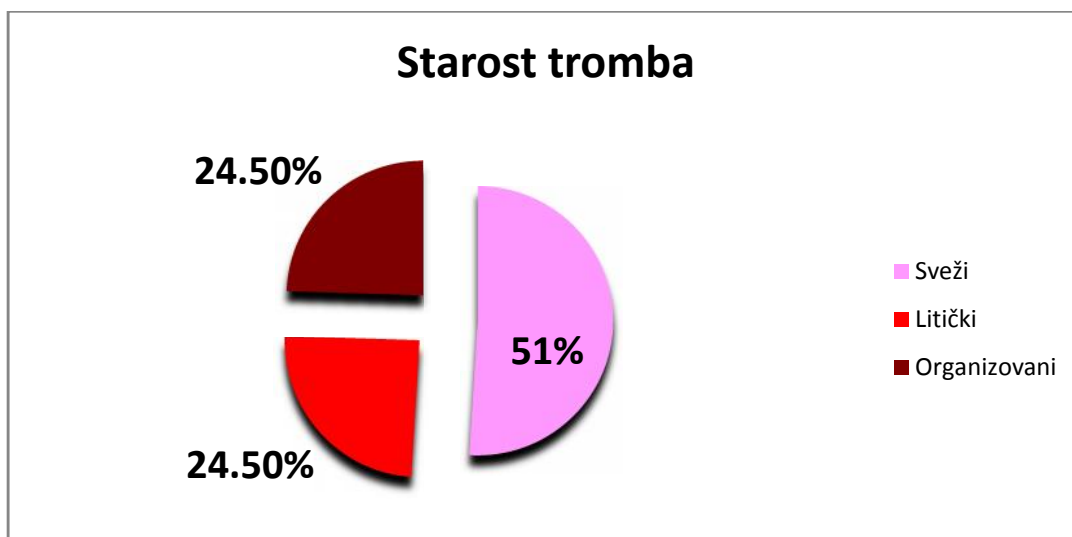
3.8.6 HISTOLOŠKA ANALIZA

Aspirirani tromboti ni materijal je nakon bojenja na hematoksilin-eozin analiziran da bi se odredila starost tromba. Kao stari trombi su interpretirani liti ki i organizovani trombi, dok su mladi trombi bili sveži trombi. Od 75 bolesnika koji su imali aspiraciju tromba, kod 7 bolesnika nije aspiriran tromboti ni materijal, kod 6 bolesnika je bilo nedovoljno tromba za histološku analizu, 2 uzorka su bila neozna ena, 11 uzoraka nije ura eno i 49 uzoraka je bilo dostupno za adekvatnu histološku analizu, za odre ivanje starosti tromba i imunohistohemijsku analizu (Slika 26).



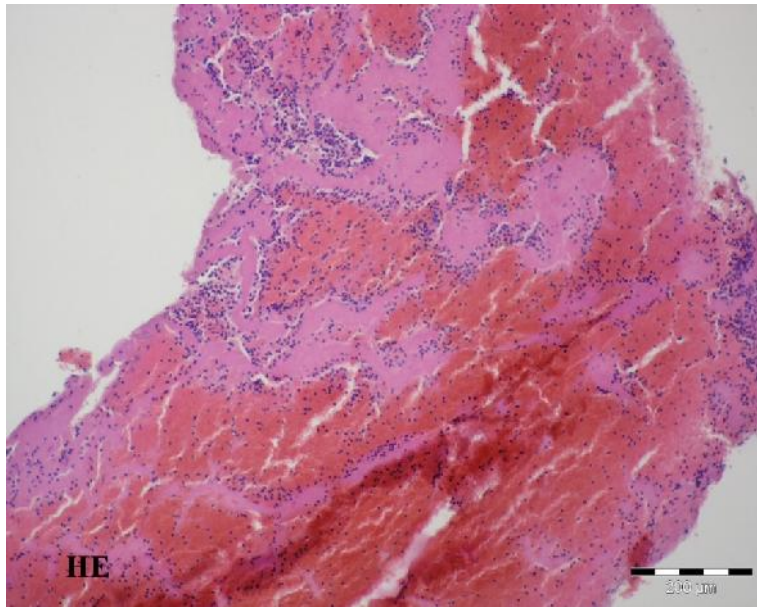
Slika 26. Broj bolesnika sa aspiracijom tromba koji je uspešno ukalupljen i analiziran patohistološki 65,3% (49/75). PH: patohistološka analiza.

Od 49 uzoraka, 25 (51,0%) je bilo svežih, 12 (24,5%) je bilo litičkih i 12 (24,5%) organizovanih tromba (Slika 27).

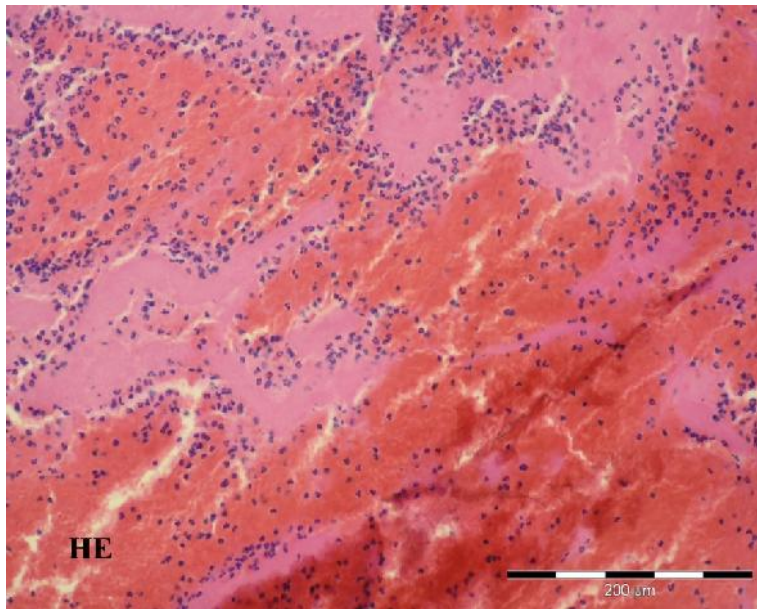


Slika 27. Distribucija starosti tromba na osnovu histološke analize bojenjem na hematoksilin-eozin.

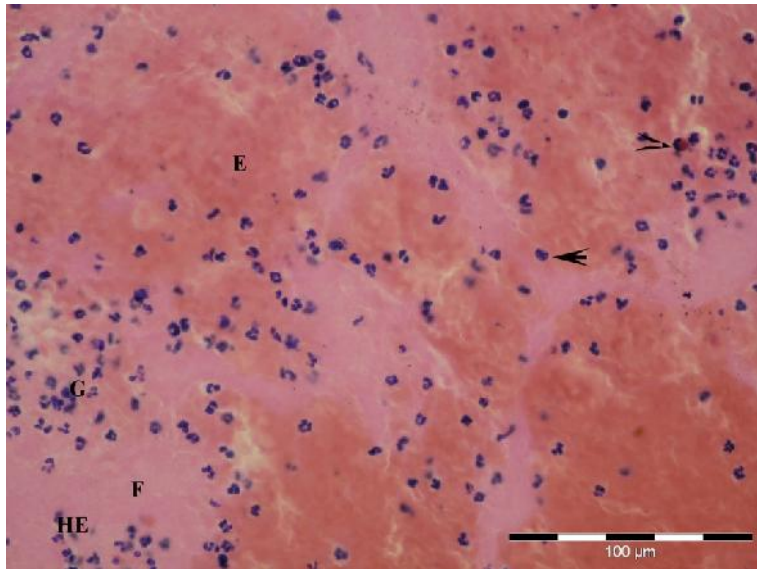
Sveži trombi u celini su sačinjeni od slojevito raspoređenih eritrocita, trombocita, neutrofilnih granulocita, varijabilnog broja eozinofilnih granulocita, retkih limfocita, monocita i makrofaga, kao i fibrina (Slika 28 a-c).



Slika 28a. Izgled i sastav svežeg tromba (HE, originalno uveličanje 100x).

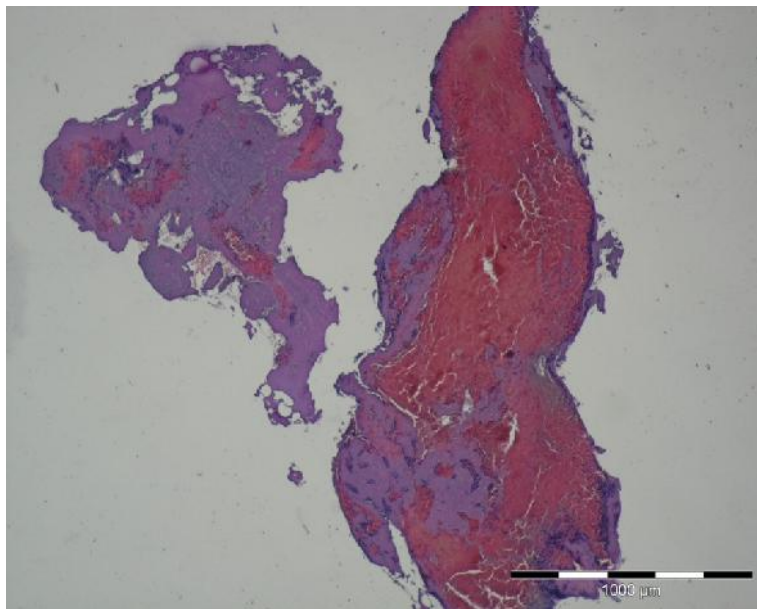


Slika 28b. Izgled i sastav tromba (HE, originalno uveličanje 200x)

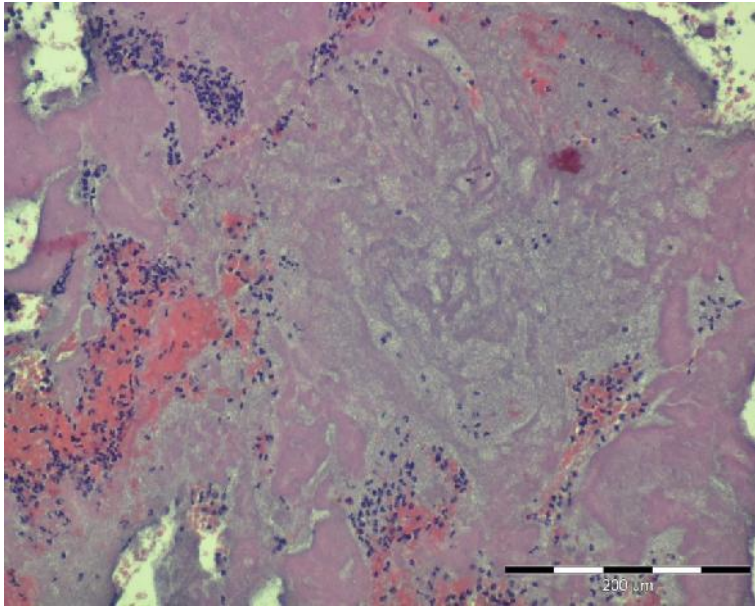


Slika 28c. Izgled i sastav tromba (HE, originalno uveli anje 400x): E – eritrociti, G – neutrofilni granulociti, F – fibrin, vrh strelice – eozinofilni granulocit, strelica – monocit.

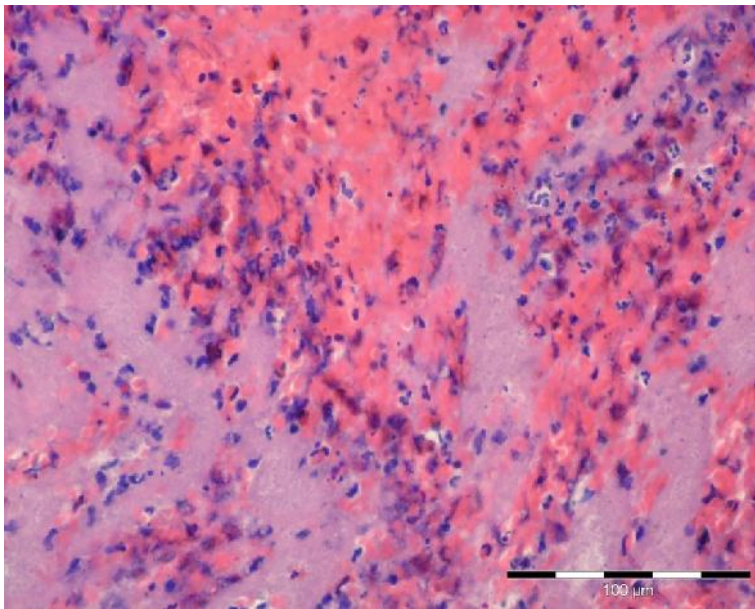
Liti ki trombi sadrže podru ja kolikvacione nekroze (slike 2a-c) i neutrofilne granulocite sa karioreksom jedara (Slika 29 a-c).



Slika 29a. Liti ki tromb (HE, originalno uveli anje 40x).

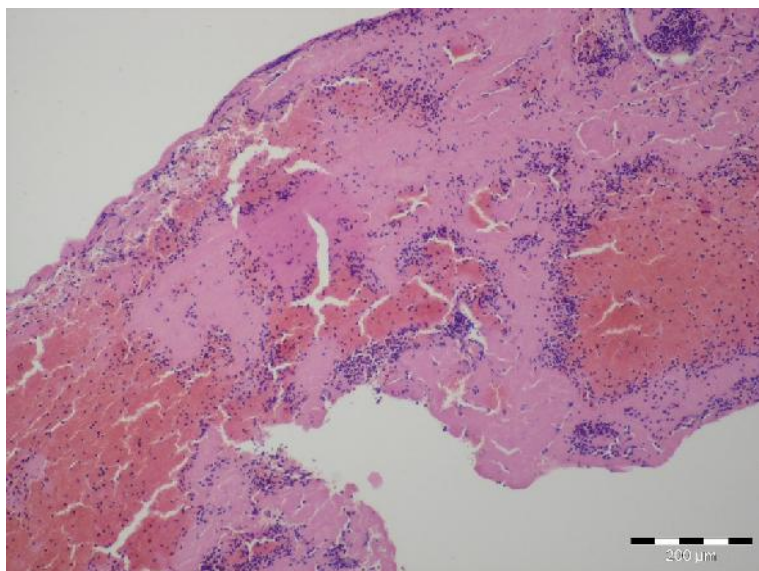


Slika 29b. Centralna zona kolikvacije u kolikvacionom trombu (HE, originalno uveličanje 200x).

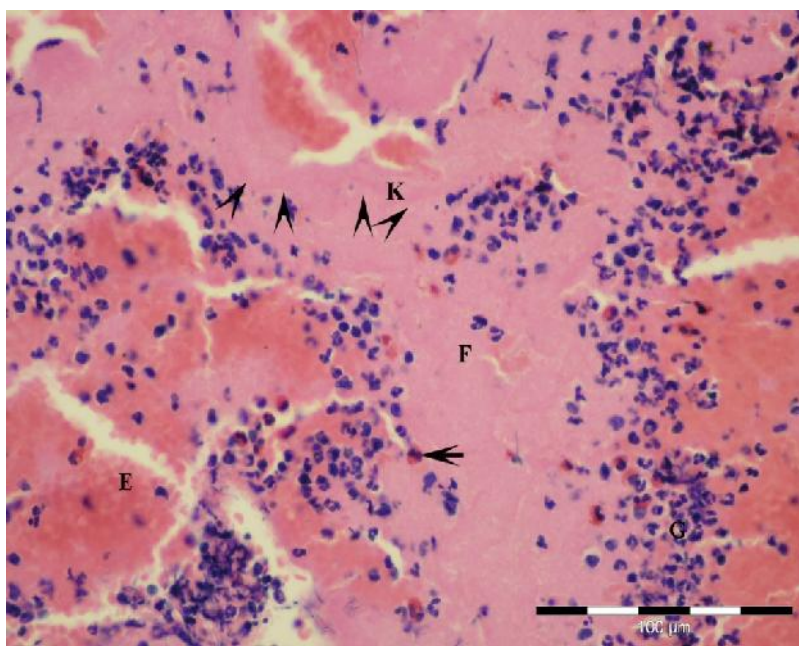


Slika 29c. Brojni neutrofilni granulociti sa karioreksom jedara granulocita (HE, originalno uveličanje 400x).

U sastavu organizovanih tromba opisano je prisustvo sledećih elemenata (slike 30a-b): eritrocita, trombocita, monocita, makrofaga, eozinofilnih granulocita, limfocita i fibrina (slika 30b). Pored toga, utvrđeno je prisustvo formiranih snopova kolagenih vlakana (slika 30b), glatkih mišićnih ćelija (slika 4 i 5) i kapilarnih tubusa (slika 6).

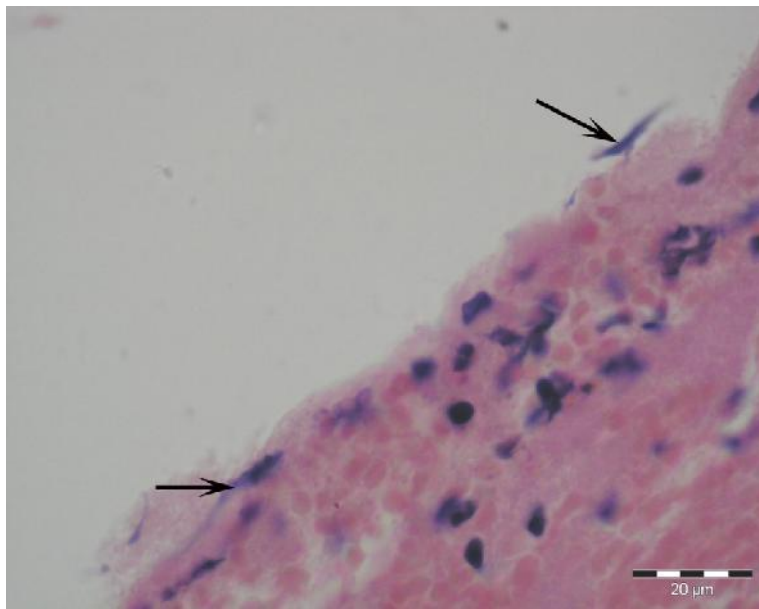


Slika 30a. Izgled i sastav tromba (HE, originalno uveličanje 100x).



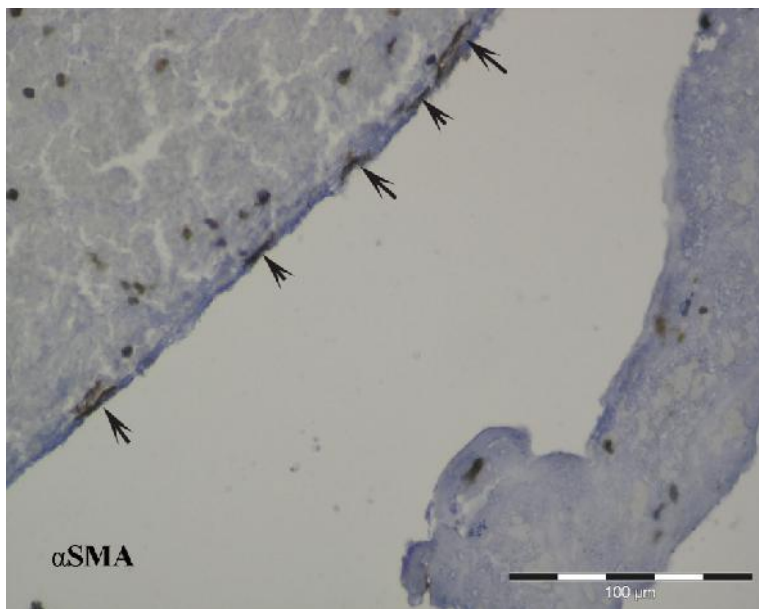
Slika 30b. Izgled i sastav tromba. (HE, originalno uveličanje 400x): E – eritrociti, G – neutrofilni granulociti, F – fibrin, K i vrhovi strelica kolagena vlakna, strelica – eozinofilni granulocit.

Na periferiji organizovanog tromba nalaze se pojedinačne ili grupisane elije izduženog vretenastog izgleda (slika 31). Na osnovu imunohistohemijškog panela dokazano je da je ova grupa perifernih vretenastih elija heterogena i obuhvata dva tipa elija: glatke mišićne elije i endotelne elije.

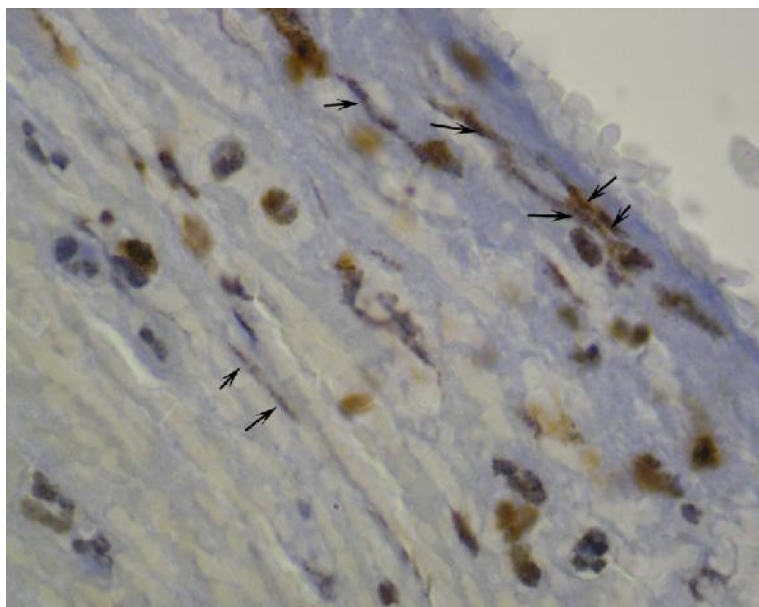


Slika 31. Vretenaste elije na periferiji tromba. (HE, originalno uveli anje 1000x).

Na periferiji organizovanih tromba nalazi se grupa elija koje prema svojim morfološkim osobinama i imunoreaktivnosti odgovaraju glatkim mišićnim elijama pozitivne pri bojenju na SMA (Slika 32a,b).



Slika 32a. Periferno raspoređene SMA imunoreaktivne elije (imunohistohemijsko bojenje na SMA, UltraVision/DAB, originalno uveli anje 400x)



Slika 32b. Periferno raspoređene SMA imunoreaktivne ćelije (imunohistohemijско bojenje na SMA, UltraVision/DAB, originalno uveličanje 1000x).

Navedene su kliničke, angiografske, koronarne fiziološke i proceduralne karakteristike bolesnika sa svežim i starim trombotom (Tabela 43). Između grupa bolesnika sa svežim i starim trombotom, nije bilo razlika u uzrastu bolesnika, uestalosti muškog pola, trajanju bolesnikovog odlaganja (medijana 45 vs. 60 min, $P=0,17$), trajanju ukupnog vremena ishemije (166 vs 202,5 min, $P=0,21$), uestalosti prethodne angine, uestalosti kolaterala Rentrop 2 ili 3 (16,0 vs. 12,5%), dužini tromba (12,3 vs. 12,4 mm), uestalosti okluzije infarktne arterije pre pPCI (84,0 vs. 87,5%), perzistiranju okluzije nakon plasiranja koronarne žice u distalnu trećinu infarktne arterije (56,0 vs. 62,5%), koronarnom protoku na kraju pPCI (TIMI 3: 96,0 vs 91,7%) i ukupnoj devijaciji ST segmenta. Naena je jedina tendencija ka većoj uestalosti bolesnika sa većim brojem faktora rizika u grupi sa svežim trombotom (>2 FR: 44,0 vs 16,7%).

Između grupa sa svežim i grupa sa starim trombotom, što se tiče primarnog cilja studije, postojala je tendencija ka nižim vrednostima IMR u grupi sa svežim trombotom (27,5 vs. 40,8 U, $P=0,056$), dok je srednji IMR corr bio manji u grupi sa mladim u odnosu na grupu sa starim trombotom (23,2 vs. 37,2 U, $P=0,032$). Kapilarni “wedge” pritisak je bio sličnih vrednosti u obe grupe (21,6 vs 19,0 mmHg).

Što se ti e sekundarnih ciljeva, rezolucija ST segmneta je bila znatno eš a u grupi sa svežim trombom (80,0% vs. 50,0%, P=0,027). Izme u grupe sa mladim i grupe sa starim trombom, nije bilo razlika u veli ini infarkta na osnovu AUC CK, stepenu miokardnog ispiranja (MBG 0 ili 1: 20% vs 33,3%), u estalosti “slow-flow”/”no-reflow” fenomena (8,0% vs. 0%), vrednosti LVEF (55,2 vs. 54,0%), WMSI (1,37 vs 1,29), CSI vol (0,43 vs. 0,41), u estalosti remodelovanja leve komore (28,0 vs 25,0%) i reverznog remodelovanja leve komore (48,0% vs. 29,2%, P=0,17), kao ni u u estalosti MACCE (12,0 vs 8,3%). Postojala je tendencija ka ve oj u estalosti distalnih embolizacija u grupi sa starim trombom (8,0% vs. 29,2%, P=0,074).

Tabela 43. Klini ke, angiografske i proceduralne karakteristike bolesnika sa starim (liti ki + organozovan) i mladim (svežim) trombom. Prikazani su i koronarno fiziološki, angiografski, EKG, EHO, SPECT i klini ki nalazi tokom perioda pra enja ovih bolesnika.

Varijabla	Svež tromb N=25	Star tromb (liti ki+organizovan) N=24	P*
Klini ke karakteristike			
Uzrast, godine mean±SD	59,7±10,55	57,9±13,07	0,60
Muški pol	76,0% (19)	70,8% (17)	0,68
FR>2	44,0% (11)	16,7% (4)	0,062
Bez faktora rizika	0	4,2% (1)	1
Bolesnikovo odlaganje, min	93,8±105,48	155,1±186,89	0,17
median	45 (IQR 15-127,5)	60 (IQR 28,75-222,5)	
Ukupno vreme ishemije, min	210,6±107,81)	267,5±190,35	0,21
median	166 (IQR 131,25-302,5)	202,5 (IQR140,0-333,75)	
Prethodna angina	28,0% (7)	20,8% (5)	0,74
Antecedentna angina	56,0% (14)	50,0% (12)	0,67
Anteriorni STEMI	40,0% (10)	29,2% (7)	0,63
Višesudovna bolest	48,0% 10(12)	50,0% (12)	0,88
Kolaterale			

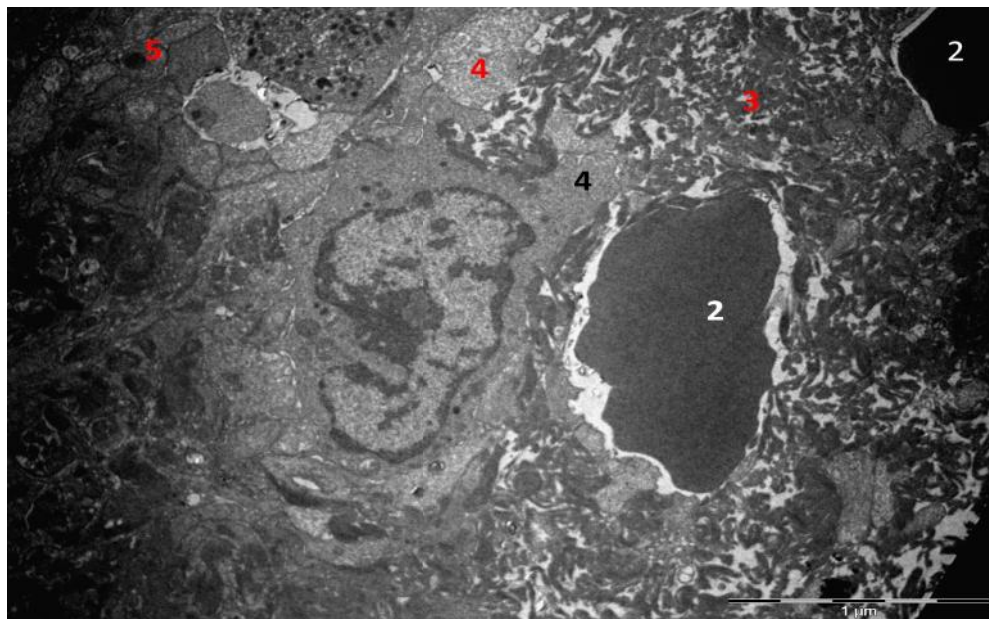
Rentrop 0 ili 1	84,0% (21)	87,5% (21)	1
Rentrop 2 ili 3	16,0% (4)	12,5% (3)	0,69
Dužina tromba, mm	12,3±8,86	12,4±8,12	0,97
TIMI pre, 0 ili 1	84,0% (21)	87,5% (21)	0,72
TIMI posle žice, 0 ili 1	56,0% (14)	62,5% (15)	0,21
TIMI final, 3	96,0% (24)	91,7% (22)	0,52
Ukupna suma ST devijacije	16,2±8,94	16,7±9,91	0,85
rezolucija elevacije ST segmenta 70 %	80,0% (20)	50,0% (12)	0,027
Stepen miokardnog ispiranja, MBG 0 ili 1	20,0% (5)	33,3% (8)	0,29
Distalne embolizacije	8,0% (2)	29,2% (7)	0,0737
“Slow-flow”/”no-reflow” fenomen	8,0% (2)	0	0,49
AUC CK, ij/L	41542,7±31052,9	44712,1±26186,1	0,71
IMR	27,5±17,02	40,8±28,40	0,056
Kapilarni “wedge” pritisak	21,6±6,35	19,0±6,28	0,26
IMR corr	23,2±13,65	37,2±27,32	0,032
EF posle 4 meseca	55,2±11,67	54,0±10,63	0,72
WMSI na 4 meseca	1,37±0,37	1,29±0,32	0,44
CSI vol na 4 meseca	0,43±0,09	0,41±0,08	0,46
Remodelovanje LK, %	28,0% (7)	25,0% (6)	1
Reverzno remodelovanje LK, %	48,0% (12)	29,2% (7)	0,17
EF (SPECT) na 4 meseca	45,8±10,65 (N=13)	55,8±14,55 (N=15)	0,047
SRS na 4 meseca	14,4±12,19 (N=13)	9,6±10,92 (N=15)	0,29
Procenat perfuzije na 4 meseca	27,8±22,43	18,9±20,80	0,37
Procentualna razlika u perfuziji, na 4 meseca	-0,060±0,71	0,36±0,38	0,78

MACCE total, 12 meseci	12,0% (3)	8,3% (2)	1
MACCE ozbiljni događaji, 12 meseci	4,0% (1)	4,2% (1)	1

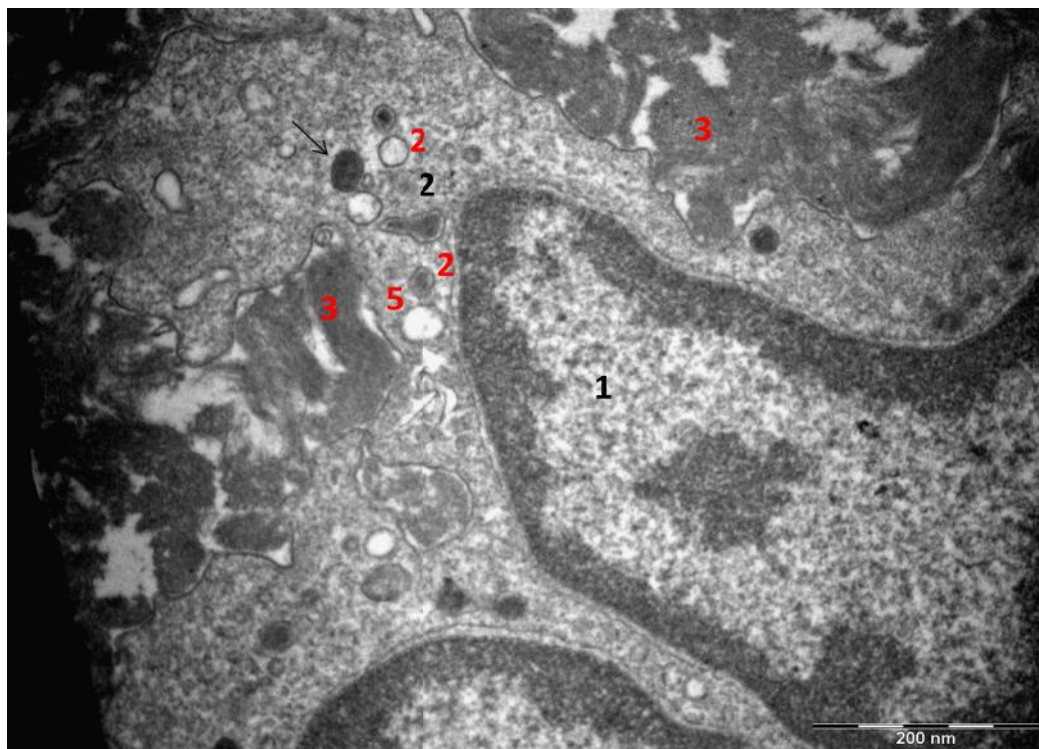
*P-vrednosti: Wilcoxon za kontinuirane varijable. P-vrednosti: Fischer za binarne varijable. P-vrednosti: Cochran-Mantel-Haenszel za multinomijalne varijable. CSI=indeks sferičnosti leve komore, EF=ejekciona frakcija leve komore, MACCE=glavni neželjeni srčani i cerebralni događaji, LK=leva komora, SRS=zbirni skor u miru ("summed rest score").

Nije bilo razlike u srednjoj veličini aspiriranih tromba u obe grupe, sa aspiracijom i bez aspiracije ("crossover" pacijenti): $2,6 \pm 3,81$ vs. $3,2 \pm 4,20$ mm, $P=0,72$. Nije bilo razlike ni u veličini tromba aspiriranih sa Eliminate 6F (N=32) u odnosu na Eliminate 7F (N=17): $2,2 \pm 2,60$ vs. $3,7 \pm 5,60$ mm, $P=0,31$.

Elektronskom mikroskopijom je potvrđeno postojanje dendritskih elija u trombu. Identifikovano je nekoliko različitih tipova dendritskih elija koje se razlikuju morfološki, po raganatosti citoplazmatskih produžetaka, i ultrastrukturalno, po gustini mitohondrija, granula, endozoma lizozoma i prisustvu Birbeckovih granula (Slika 33).



Slika 33a. Transmisiona elektronska mikrofografija dendritske elije iz koronarnog tromba. 4400x uvećanje. 1 – dendritska elija, 2 – eritrocit, 3 – fibrin, 4 – citoplazmatski produžeci, 5 – trombocit (Ljubaznošću Prof. dr. V. Lako).

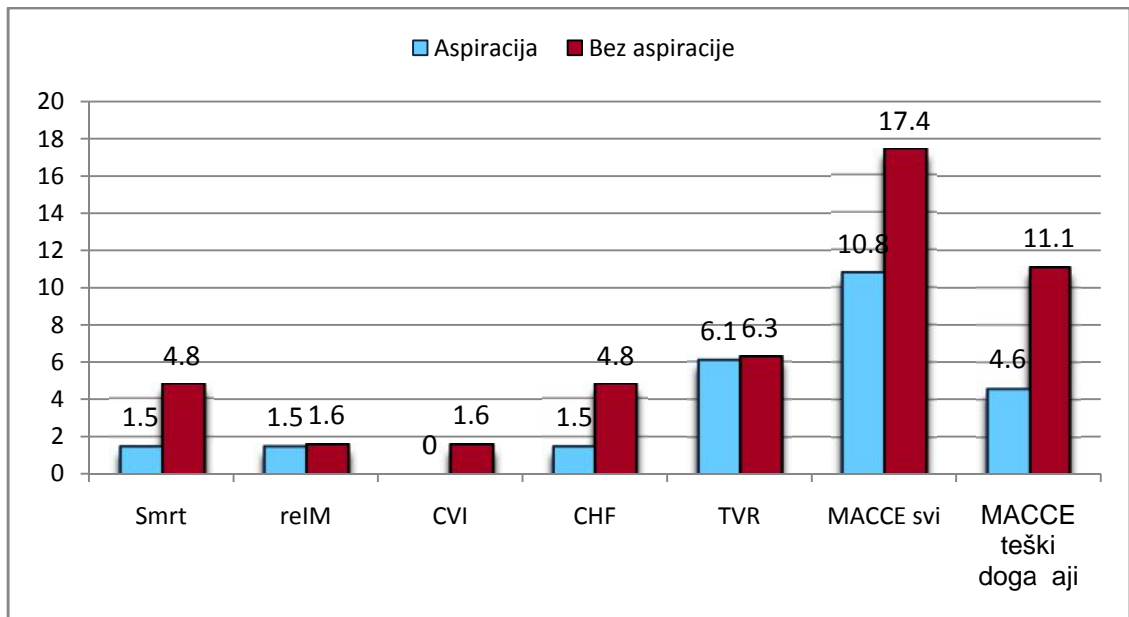


Slika 33b. Uve anje citoplazmatskih granula (18000x). 1 – nukleus dendritske elije, 2 – Birbeck-ova granula 40 nm široka, 3 – fibrin, 5 – granula sa prstenastom strukturom (Ljubaznoš u Prof dr V.La kovi).

3.8.7 Glavni neželjeni sr ani i cerebralni doga aji (MACCE)

Glavni neželjeni sr ani i cerebralni doga aji (MACCE) obuhvataju sve doga aje koji su se dogodili od završetka pPCI do 12 meseci nakon pPCI: smrt, reinfarkt miokarda, šlog, ponovnu revaskularizaciju i hospitalizaciju zbog sr ane insuficijencije.

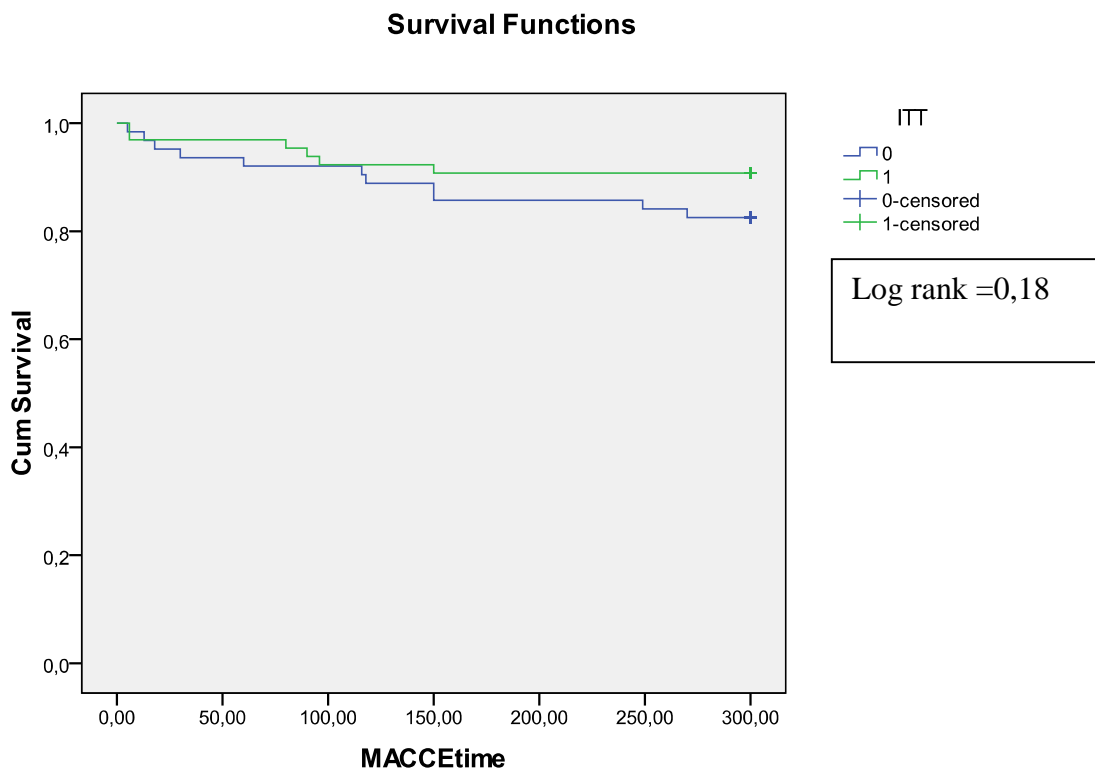
U ITT analizi postoji sli na u estalost smrtnog ishoda, reinfarkta miokarda, šloga, ponovne revaskularizacije ili hospitalizacije zbog sr ane insuficijencije (Slika 34). Sli na je u estalost svih glavnih neželjenih sr anih i cerebralnih doga aja u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije (MACCE svi: 10,8% vs. 17,4%, $P=0,27$). Kada se uporede samo teški sr ani doga aji, ponovo nema razlike izme u grupe sa aspiracijom tromba i grupe bez aspiracije: 4,6% vs. 11,1%, $P=0,17$.



Slika 34. Uestalost glavnih neželjenih sranih i cerebralnih događaja na 12 meseci kliničkog praćenja prema ITT analizi.

reIM= reinfarkt miokarda, CVI= šlog, CHF= hospitalizacija zbog srane insuficijencije, TVR= revaskularizacija infarktne arterije. Jedan pacijent u grupi bez aspiracije je imao smrtni ishod i CVI. Događaji su prikazani kumulativno na 12 meseci.

Analiza preživljavanja pokazuje da je preživljavanje bez glavnih neželjenih sranih i cerebralnih događaja slično u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba (median survival 71,3, 95%CI 52,0-161,9 vs. 107,2, 95%CI 26,4-116,2, P=0,55) (Slika 35).



Aspiracija (bolesnici pod rizikom): 65 63 63 62 60 60 59 59 59 59 59

Vremenski interval: 0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300

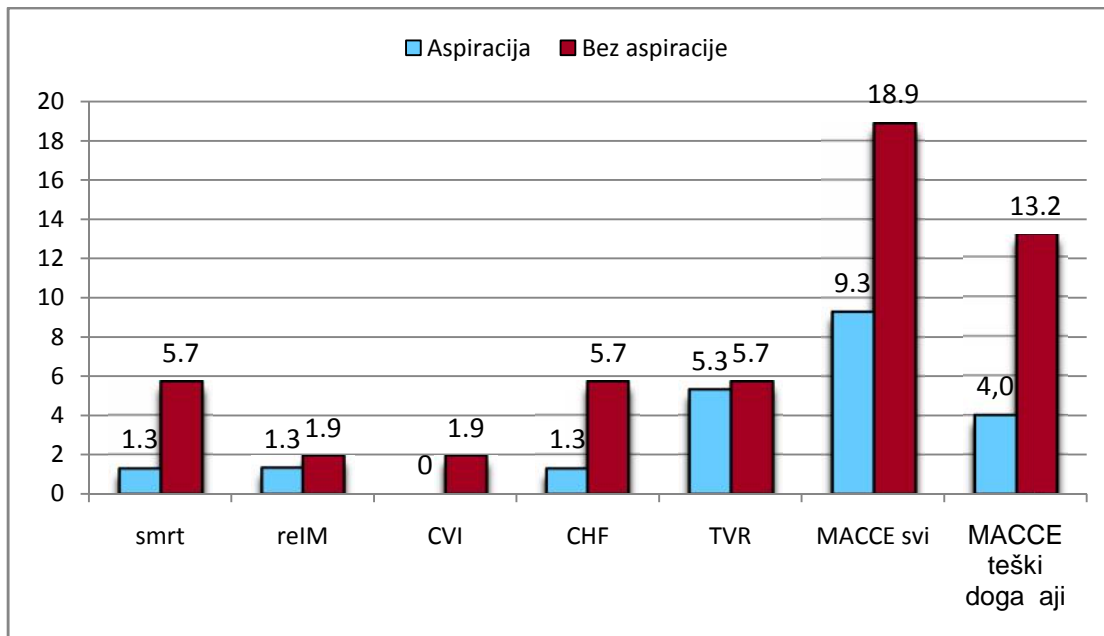
Konvencionalna pPCI: 63 60 59 58 56 56 54 54 54 53 52

Vremenski interval: 0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300

Log rank=0,18, Breslow= 0,19.

Slika 35. Kaplan Meier krive preživljavanja kod bolesnika sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.

U analizi PP, sli na je bila u estalost pojedinih glavnih neželjenih sr anih i cerebralnih doga aja izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba (Slika 36). Sli na je bila u estalost svih glavnih neželjenih sr anih i cerebralnih doga aja (MACCE svi 9,3% vs. 18,9%, P=0,12). Postojao je trend ka manjoj u estalosti teških glavnih neželjenih sr anih i cerebralnih doga aja (MACCE teški doga aji 4,0% vs. 13,2%, P=0,091).

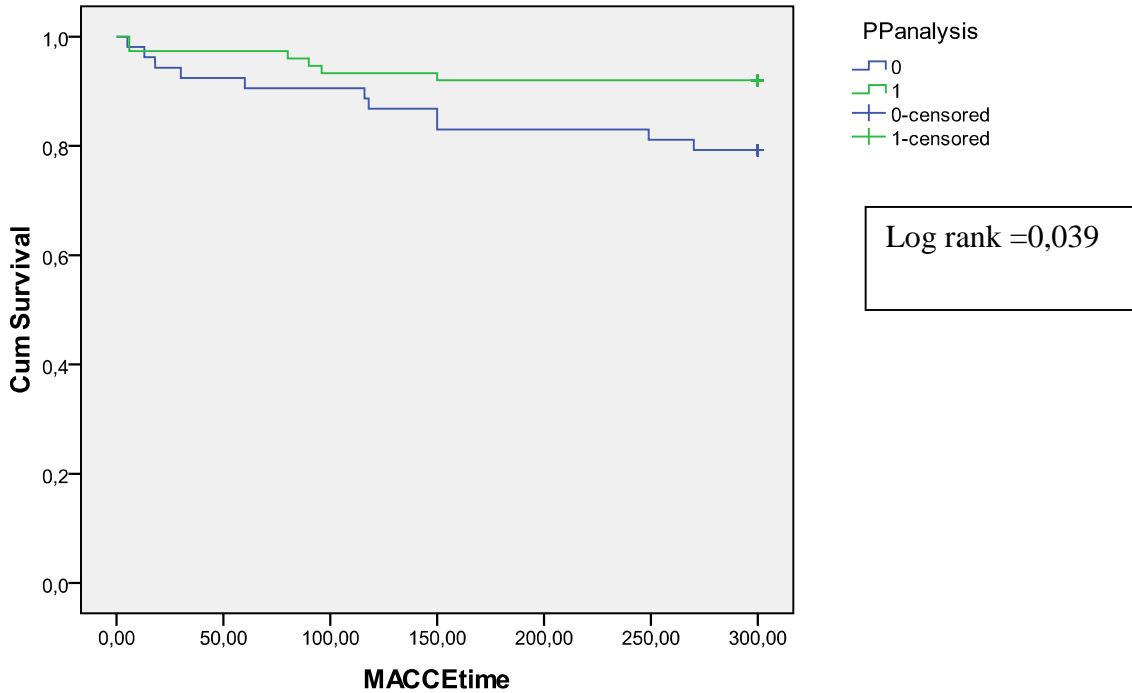


Slika 36. Uestalost glavnih neželjenih sranih i cerebralnih događaja na 12 meseci kliničkog praenja prema PP analizi.

reIM= reinfarkt miokarda, CVI= šlog, CHF= hospitalizacija zbog srane insuficijencije, TVR= revaskularizacija infarktne arterije. Jedan pacijent u grupi bez aspiracije je imao smrtni ishod i CVI. Događaji su prikazani kumulativno na 12 meseci.

Preživljavanje bez neželjenih događaja, prema PP analizi, prikazano je pomoću Kaplan Meierovih kriva (Slika 37). Prikazano je statistički značajno razilaženje dve krive kliničkih događaja ($P=0,039$).

Survival Functions



Aspiracija (bolesnici pod rizikom): 75 73 73 72 70 70 69 69 69 69 69

Vremenski interval: 0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300

Konvencionalna pPCI: 53 50 49 48 46 46 44 44 44 43 42

Vremenski interval: 0 30...60...90...120...150. 180.. 210 240 270 300

log rank=0,039, Breslow=0,046.

Slika 37. Kaplan Meier krive preživljavanja bez kliničkih događaja na 12 meseci praćenja.

U pogledu krvarenja, 1 bolesnik je imao veliki hematoma le en jednom dozom koncentrovanih eritrocita, 1 bolesnik je imao pseudoaneurizmu le enu konzervativno i 1 bolesnik je u intrahospitalnom toku imao akutni holecistitis le en konzervativno, sva tri bolesnika iz grupe bez aspiracije tromba.

3.9 Regresiona analiza

Da bi se prevazišla raspodela vrednosti IMR koja odstupa od normalne raspodele ura ena je logaritamska transformacija IMR i onda regresiona analiza na tako logaritamski transformisani IMR. Regresioni model logaritamski transformisanog IMR pokazuje da se logaritam IMR pove a za jednu logaritamsku vrednost IMR sa pove anjem kovarijabli (Tabela 44). Tako se IMR smanjuje za 13% nakon aspiracije tromba, ali to smanjenje nije statisti ki zna ajno ($p=0,21$). Drugim re ima, aspiracija tromba nije nezavisni prediktor smanjenja IMR. Druge kovarijable su se pokazale kao nezavisni prediktori pove anja IMR: starost, glikemija i ukupna devijacija ST segmenta na 60 minuta od završene pPCI (Tabela 45). Tako, za svako pove anje starosti za 1 godinu, IMR se pove a za 1,3% ($p=0,0073$). Pri pove anju glikemije za 1 mmol/L, IMR se pove a za 5,0% ($p=0,013$). Najzad, pri pove anju ukupne devijacije ST segmenta za 1 mm, IMR se pove a za 4,4% ($p=0,019$; Tabela 45).

Tabela 44. Analiza ITT. Nezavisni prediktori smanjenja vrednosti IMR. Regresioni model na logaritamski transformisanom IMR; logaritamska skala modela. Procene kovarijable ukazuju na pove anje IMR za 1 logaritamsku vrednost za svako pove anje kovarijable za 1 jedinicu

Parametar	Procena	Standardna greška	t vrednost	95% donja granica	95% gornja granica	P*
Intercept	1,1445	0,5842	1,9592	-0,0122	2,3013	0,052
Aspiracija vs. bez aspiracije	-0,1305	0,1033	-1,2634	-0,3351	0,0741	0,21
Rezolucija ST na 60 min (30,70)	0,0039	0,0033	1,1827	-0,0027	0,0105	0,24
EKG Selvester skor	0,038	0,0331	1,1491	-0,0275	0,1037	0,25
Glikemija	0,0502	0,02	2,5104	0,0106	0,0898	0,013
SBP	0,0047	0,0032	1,4654	-0,0016	0,011	0,14
Ukupna devijacija ST segmenta na 60 min	0,044	0,0185	2,3727	0,0073	0,0807	0,019
Uzrast (godine)	0,013	0,0048	2,7317	0,0036	0,0226	0,0073

*Selekcija: prvo sve varijable sa $p < 0.10$ (u model “sa aspiracijom”). Selekcija unazad (backward selection) tih varijabli (nakon unošenja podataka koji nedostaju). Selekcija unazad zadržava sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$. SBP=sistolni krvni pritisak.

Tabela 45. Regresioni model na logaritamski transformisani IMR. Retransformisani model na normalnoj skali. Pri svakom povećanju kovarijable za 1 svoju jedinicu, IMR se povećava sa procenom kao faktor (ITT analiza).

Parametar	Procena	95% donja granica	95% gornja granica	P*
Aspiracija vs. bez aspiracije.	0,8776	0,7153	1,0769	0,209
Rezolucija ST elevacije na 60 min (30,70)	1,0039	0,9974	1,0106	0,24
EKG Selvester skor	1,0388	0,9728	1,1093	0,25
Glikemija	1,0515	1,0107	1,0939	0,013
SBP	1,0047	0,9984	1,0111	0,14
Ukupna devijacija ST segmenta na 60 min	1,045	1,0073	1,0841	0,019
Uzrast (godine)	1,0132	1,0036	1,0228	0,0073

*Selekcija: Prvo, sve kovarijable sa $p < 0.10$ (u modelu aspiracija tromba). Selekcija unazad (backward selection) tih varijabli (nakon unošenja podataka koji nedostaju). Selekcija unazad je zadržala sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$.

Srednja vrednost “Least-Square” pristupa za linearni regresioni model za grupu sa aspiracijom tromba je iznosila 28,4 U (95%CI 24,67 32,76 U) i za grupu bez aspiracije 32,4 U (95%CI 28,08 37,37 U). Srednja vrednost “Least-Square” pristupa za regresioni model je iznosila 0,877, 95%CI 0,71 1,08, $P=0,21$. Rutinska manuelna aspiracija tromba nezavisno, samostalno smanjuje vrednost IMR za 12,3% što je nedovoljno da bi bila nezavisni prediktor smanjenja IMR (Tabela 46).

Tabela 46. Regresioni model na logaritamski transformisan IMR. ---“ Least-Square” srednja vrednost za aspiraciju tromba, sa razlikom i 95% CI ---Razlike na logaritamskoj skali i retransformisane razlike (faktor). ITT analiza.

Skala	podgrupa	Least-Square mean	95% donja granica	95% gornja granica
Log Skala	Aspiracija	3,3475	3,2059	3,4892
Log Skala	Bez aspiracije	3,4781	3,3352	3,6209
Log Skala	Razlika (aspiracija vs. bez aspiracije)	-0,1305	-0,3351	0,0741
Re-transformisana normalna skala (median vrednost)	Aspiracija	28,4325	24,6767	32,7599
Re-transformisana normalna skala (median vrednost)	Bez aspiracije	32,397	28,085	37,3711
Re-transformisana normalna skala (faktor)	Faktor (Aspiracija vs. bez aspiracije)	0,8776	0,7153	1,0769

Selekcija: Prvo, sve varijable sa $p < 0.10$ (u modelu aspiracija tromba). Selekcija unazad (“backward selection”) tih varijabli (nakon unošenja podataka koji nedostaju). Selekcija unazad je zadržala sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$.

Regresiona analiza je urađena i kao PP analiza (Tabela 47).

U ovoj regresionoj analizi prema PP analizi, aspiracija tromba nije bila nezavisni prediktor smanjenja IMR. Naime, nakon aspiracije tromba, IMR se smanji za 15,7% ($P=0,104$). Ovaj stepen smanjenja IMR nije dovoljan da bi rutinska aspiracija tromba bila nezavisni prediktor smanjenja IMR. Kao nezavisni prediktori smanjenja IMR su se pokazali glikemija ($P=0,017$), ukupna devijacija ST segmenta na 60 min od završetka pPCI ($P=0,022$) i godine života ($P=0,0067$). Što se tiče glikemije, za svako povećanje glikemije za 1 mmol/L IMR se nezavisno povećava za 4,9%. Za svako povećanje ukupne devijacije ST segmenta na 60 min od završetka pPCI, IMR se povećava za 4,4%. Pri povećanju starosti za 1 godinu, IMR se povećava za 1,3% (Tabela 48).

Tabela 47. Analiza PP. Nezavisni prediktori smanjenja vrednosti IMR. Regresioni model na logaritamski transformisanom IMR; logaritamska skala modela. Procene kovarijable ukazuju na povećanje IMR za 1 logaritamsku vrednost za svako povećanje kovarijable za 1 jedinicu.

Parametar	Procena	Standardna greška	t vrednost	95% donja granica	95% gornja granica	p^*
-----------	---------	-------------------	------------	-------------------	--------------------	-------

					granica	
Intercept	1,168	0,5767	2,0252	0,026	2,3099	0,0451
Aspiracija vs. bez aspiracije	-0,1709	0,1043	-1,6391	-0,3774	0,0356	0,1038
ST rezolucija na 60 min (30,70)	0,0042	0,0033	1,2711	-0,0023	0,0107	0,2062
Selvester QRS skor	0,0421	0,0328	1,2832	-0,0229	0,1071	0,2019
Glikemija	0,0482	0,02	2,4096	0,0086	0,0878	0,0175
SBP	0,0047	0,0032	1,486	-0,0016	0,011	0,1399
Ukupna ST devijacija 60 min	0,0427	0,0185	2,3151	0,0062	0,0793	0,0223
Uzrast (godine)	0,0131	0,0048	2,7597	0,0037	0,0226	0,0067

*Selekcija: prvo sve varijable sa $p < 0.10$ (u model "sa aspiracijom"). Selekcija unazad ("backward selection") tih varijabli (nakon unošenja podataka koji nedostaju). Selekcija unazad zadržava sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$. SBP=sistolni krvni pritisak.

Tabela 48. Regresioni model na logaritamski transformisani IMR. Retransformisani model na normalnoj skali. Pri svakom pove anju kovarijable za 1 svoju jedinicu, IMR se pove ava sa procenom kao faktor (PP analiza).

Parametar	Procena	95% donja granica	95% gornja granica	p*
Aspiracija vs. bez aspiracije.	0,8429	0,6857	1,0362	0,1038
ST rezolucija na 60 min (30,70)	1,0042	0,9977	1,0107	0,2062
Selvester QRS skor	1,043	0,9774	1,113	0,2019
Glikemija	1,0494	1,0086	1,0917	0,0175
SBP	1,0047	0,9984	1,011	0,1399
Ukupna ST devijacija na 60 min	1,0437	1,0062	1,0825	0,0223
Uzrast (godine)	1,0132	1,0037	1,0228	0,0067

*Selekcija: Prvo, sve kovarijable sa $p < 0.10$ (u modelu aspiracija tromba). *Selekcija unazad (backward selection) tih varijabli (nakon unošenja podataka koji nedostaju). *Selekcija unazad je zadržala sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$. SBP=sistolni krvni pritisak.

Srednja vrednost “Least-Square” pristupa za linearni regresioni model za grupu sa aspiracijom tromba je iznosila 28,2 U (95%CI 24,78 32,19 U) i za grupu bez aspiracije 33,5 U (95%CI 28,69 39,14 U). Srednja vrednost “Least-Square” pristupa za regresioni model je iznosila 0,843, 95%CI 0,68 1,03, P=0,104. Rutinska manuelna aspiracija tromba nezavisno, samostalno smanjuje vrednost IMR za 15,7% što je nedovoljno da bi bila nezavisni prediktor smanjenja IMR (Tabela 49).

Tabela 49. Regresioni model na logaritamski transformisan IMR. ---“ Least-Square” srednja vrednost za aspiraciju tromba, sa razlikom i 95% CI ---Razlike na logaritamskoj skali i retransformisane razlike (faktor). PP analiza.

Skala	podgrupa	Least-Square Mean	95% donja granica	95% gornja granica
Log Skala	Aspiracija	3,341	3,2102	3,4718
Log Skala	Bez aspiracije	3,5119	3,3564	3,6673
Log Skala	Razlika (Aspiracija vs. bez aspiracije)	-0,1709	-0,3774	0,0356
Re-transformisana skala (medijana)	Aspiracija	28,2463	24,7831	32,1933
Re-transformisana skala (medijana)	Bez aspiracije	33,5109	28,687	39,1459
Re-transformisana skala (faktor)	Faktor (aspiracija vs. bez aspiracije)	0,8429	0,6857	1,0362

Selekcija: Prvo, sve varijable sa $p < 0.10$ (u modelu aspiracija tromba). Selekcija unazad (backward selection) tih varijabli (nakon unošenja podataka koji nedostaju). Selekcija unazad je zadržala sve varijable sa multivarijantnim $p < 0.30$.

4. DISKUSIJA

Cilj ove studije je bio da se proceni neposredni uticaj rutinske manuelne aspiracije tromba na miokardnu perfuziju u infarktnoj teritoriji i da se proceni da li taj uticaj, ako postoji, ima srednjoro ni klini ki zna aj, da li uti e na remodelovanje leve komore i u estalost glavnih sr anih dog a ja uklju uju i i hospitalizaciju zbog sr ane insuficijencije. Tek tada bi rutinska manuelna aspiracija tromba, ako pove ava perfuziju miokarda u infarktnoj zoni i smanjuje u estalost remodelovanja leve komore ili u estalost sr ane insuficijencije, postala deo rutinske klini ke prakse u le enju STEMI bolesnika. Perfuzija miokarda je procenjena sekundarnim ciljevima, rezolucijom elevacije ST segmenta i stepenom miokardnog ispiranja. Veli ina infarkta je procenjena na osnovu koncentracije kardiospecifi nih enzima i SPECT-a. Remodelovanje leve komore je procenjeno ehokardiografskim parametrima. Potencijalni uticaj histološke strukture tromba na efikasnost aspiracije tromba je analiziran. Da bi se dokazalo da je rutinska manuelna aspiracija tromba superiorna u odnosu na standardnu pPCI studija je dizajnirana kao studija superiornosti, a sprovedene su analiza “prema nameri da se le i” i analiza “po protokolu”.

Najvažniji nalaz ove studije je da je primarni cilj postignut, odnosno da je rutinska manuelna aspiracija tromba u infarktnoj arteriji kod STEMI bolesnika dovela do smanjenja mikrovaskularne rezistencije. Drugi zna ajan nalaz je da rutinska manuelna aspiracija tromba nije nezavisni prediktor smanjenja IMR, odnosno da aspiracija tromba sama po sebi ne dovodi do zna ajnog smanjenja mikrovaskularne rezistencije u teritoriji infarktne arterije. Tre e, po prvi put je pokazano da je mikrocirkulatorna rezistencija povišena u infarktnoj teritoriji i da je zna ajno ve a u odnosu na mikrocirkulatornu rezistenciju u susednoj ili kontralateralnoj teritoriji. etvrto, pokazano je nema razlike u IMR vrednosti izme u teritorija koje snabdevaju neinfarktna susedna i neinfarktna kontralateralna koronarna arterija. Peto, postoji tendencija ka nižim vrednostima IMR u teritoriji susedne i kontralateralne neinfarktne arterije u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na iste teritorije u grupi bez aspiracije. Šesto, smanjenje vrednosti IMR-a u grupi sa aspiracijom tromba nije bilo pra eno smanjenom u estaloš u remodelovanja leve komore niti klini kim poboljšanjem ovih bolesnika. Sedmo, samo je vrednost površine ispod krive osloba anja kreatin kinaze koja je mera veli ine infarkta, bila zna ajno manja u grupi sa aspiracijom tromba. Osmo, ostali sekundarni ciljevi studije, kao što su angiografska i elektrokardiografska procena neposrednog uticaja aspiracije tromba na miokardnu perfuziju u

teritoriji infarktne arterije, i ehokardiografska, SPECT i klinička procena udaljenih uticaja aspiracije tromba na remodelovanje leve komore, nisu se značajno razlikovali između grupa sa i grupa bez aspiracije tromba.

Aspiracija tromba je vršena kateterom za manuelnu aspiraciju Eliminate (Terumo, Leuven, Belgium) od 6F i 7F. Tehnika manuelne aspiracije koja je primenjena je standardna, a to znači da je vršena manevrom napred-nazad kako bi se smanjio rizik od distalnih embolizacija ("samo napred"), i brzinom 1-2 mm/sec kako bi se ostavilo dovoljno vremena vakuumu stvorenom u špricu da kroz otvore u distalnom delu katetera aspirira trombotični materijal. Aspiracija je prekinuta kada nije više dobijen golim okom vidljiv trombotični materijal na malom, plastičnom situ, a najmanje dva šprica napunjena krvlju kroz aspiracioni kateter (41). Ukoliko je infarktne arterije bila bez izraženih tortuoziteta onda je žica ("stylet") koja daje podršku aspiracionom kateteru postavljena na stolu i kateter tek onda postavljen u kateter vodi kako bi imao maksimalnu aspiracionu moć. U slučaju distalne lokalizacije tromba u tortuoznim infarktne arterijama (najčešće RCA) žica je ostavljena u kateteru i sa njom vršena manuelna aspiracija tromba. Pri pojavi velikih tromba u proksimalnim ili medijalnim segmentima velikih koronarnih arterija uzet je Eliminate kateter od 7F koji ima aspiracionu površinu u distalnom delu katetera 1,23 mm² što je za 36% veća aspiraciona površina od katetera od 6F (0,78 mm²). Drugi aspiracioni kateteri nisu korišćeni.

Važno je istaći i da Eliminate samo u jednom slučaju nije dostigao distalni deo infarktne arterije, nego se aspiracija završila na sredini ciljane lezije. Predilatacija balon kateterom je bila neophodna da bi aspiracioni kateter prošao ciljnu leziju u 7,7% (5/65) bolesnika. U 3,1% (2/65) bolesnika bila je neophodna predilatacija nakon aspiracije tromba, jer stent nije mogao da prošće ciljnu leziju. Aspiracija tromba je vršena brižljivo što potvrđuje prosečna dužina prve aspiracije 37,3±19,8 sec i ukupne aspiracije od 152,5±88,3 sec. U proseku su izvedene 3,5 insercije aspiracionog katetera u kateter vodi, što je više u odnosu na prosečnih 1,76 insercija aspiracionog katetera u nedavno objavljenoj studiji u kojoj je primarni cilj definisan pomoću OCT (41). Aspiracioni kateter od 7F je korišćen u 36% (27/75) bolesnika, a kod preostalih 6F. Kod 7,4% (2/27) bolesnika aspiracija sa kateterom od 7F je izvedena u distalnom segmentu infarktne arterije, a kod ostalih proksimalnim ili medijalnim segmentima. Uspešnost aspiracije tromba je potvrđena na svetlosnom mikroskopu u 90,6% (68/75) bolesnika što predstavlja visoku

vrednost. U TAPAS studiji, na isti način definisana uspešnost aspiracije je iznosila 72,9% (25). U drugim studijama, uspešnost aspiracije definisana kao aspiracija makroskopski vidljivog materijala je iznosila od 78,9% do 95% (35,42).

Drugi aspiracioni kateteri. U ovoj studiji je korišćen aspiracioni kateter Export od 6F (5), zatim Diver (2), Eliminate (2), Rescue (2), Pronto (1) i Transvascular (1). Aspiracioni kateteri se međusobno razlikuju u tehničkim karakteristikama (Tabela 13). Aspiraciona brzina katetra raste sa povećanjem unutrašnjeg poluprečnika na 4. stepen prema Poiseuille-ovom pravilu ($Q = \pi * r^4 * \frac{\Delta P}{8 * \eta * l}$, gde su P pritisak, η viskoznost i l dužina cevi), ali zavisi i broja i veličine otvora na vrhu katetera, kao i od sile trenja naročito pri aspiraciji viskozne tečnosti, te prema tome i od dizajna i materijala od kojih je napravljen kateter (Tabela 13). U in vitro uslovima, u prisustvu tromba male viskoznosti prednost imaju aspiracioni kateteri sa lateralnim otvorima, dok pri aspiraciji tromba visoke viskoznosti, prednost imaju aspiracioni kateteri sa centralno postavljenim otvorom (149). Postoje razlike i u tehnici aspiracije i u kriterijumima za prestanak aspiracije. Tehnika aspiracije nije saopštena u TOTAL studiji (25). Kriterijumi za prestanak aspiracije variraju od manje preciznih, najmanje 2 puta (36) ili 2-5 aspiracija (40), do preciznih, najmanje 2 aspiracije se moraju izvesti, a aspirira se dok se ne dobije nikakav materijal na 2 uzastopne aspiracije (41).

Ovakav mehanički način lečenja je procenjivan koronarnim fiziološkim parametrom. Vrednost IMR je određivana standardnom metodom (27), kao proizvod distalnog pritiska i srednjeg vremena prolaska fiziološkog rastvora na sobnoj temperaturi. Koeficijent varijanse za srednje vreme prolaska fiziološkog rastvora tokom tri uzastopna merenja, na animalnom modelu iznosio je $14 \pm 9\%$ (27), a kod bolesnika sa stabilnom anginom $11,0 \pm 9,2\%$ (29). U našoj studiji, koeficijent varijacije za srednje vreme prolaska fiziološkog rastvora iznosio je $15,1 \pm 8,07\%$. Varijabilnost IMR je bila $17,0 \pm 12,22\%$.

4.1 Primarni cilj

Najvažniji nalaz ove studije je da je njen primarni cilj, definisan kao srednja vrednost IMR-a, postignut. Način je značajno niža srednja vrednost korigovanog IMR-a u grupi sa rutinskom manuelnom aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu primarnu PCI bez aspiracije tromba. To relativno smanjenje srednje vrednosti korigovanog IMR-a iznosi 31,1%, $P=0,039$.

Ako se ne uradi korekcija IMR-a na osnovu merenja srednjeg kapilarnog pritiska u infarktnoj arteriji, onda je relativno smanjenje IMR-a manje i iznosi 28,8%, $P=0,0505$. Korigovan IMR je za 8,9% manji u grupi sa konvencionalnom primarnom PCI, dok je u grupi sa aspiracijom tromba manji za 11,8% u odnosu na IMR bez korekcije. Ova analiza je urađena prema “nameri da se le i”. Nakon “analize prema protokolu”, IMR je visokoznačajno bio niži u grupi sa aspiracijom tromba, tj. za 32,1% manji u odnosu na grupu bez aspiracije tromba. Iako ovo relativno smanjenje IMR-a u “analizi prema protokolu” nije mnogo veće od relativnog smanjenja IMR-a dobijenog u “analizi namera da se le i”, i iako su vrednosti standardnih devijacija nešto manje u “analizi namera da se le i” (35,8 i 21,3 U vs. 33,8 i 18,8 U), ipak je postignuto visokoznačajno smanjenje IMR-a u “analizi namera da se le i” ($P=0,0082$).

Ostvareno smanjenje IMR-a u grupi sa aspiracijom tromba prevazilazi pretpostavljenu vrednost od 26% i otkrivalo bi se da je primarni cilj postignut. Ipak, ono što nije tačno pretpostavljeno je standardna devijacija koja je bila iznad daleko 20 U u grupi bez aspiracije tromba. Ovako velika standardna devijacija je odgovorna za to da razlika u vrednosti srednjeg IMR između u grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba od 28,8%, nije statistički značajna. Ovako velika standardna devijacija ukazuje na postojanje velikih vrednosti IMR kod samo nekoliko bolesnika u grupi bez aspiracije tromba. Ovako velike vrednosti IMR-a kod 3 bolesnika (153, 160 i 162 U) povećavaju srednju vrednost IMR-a, ali i standardnu devijaciju.

Distribucija IMR vrednosti ne prati normalnu raspodelu, te se ne može koristiti Studentov t-test za poređenje srednjih vrednosti IMR-a. Odstupanje od normalne raspodele je pokazano Q-Q histogramom i grafikonom (Slike 1-8). Q-Q histogrami i grafikoni pokazuju da je odstupanje od normalne raspodele manje kod IMR corr u odnosu na IMR te otuda i postignuta značajnost razlike između srednjih vrednosti IMR corr. Zato je za poređenje srednjih vrednosti IMR-a koje nemaju normalnu distribuciju (tri ekstremne vrednosti IMR-a u grupi bez aspiracije tromba) korišćen Wilcoxon rank-sum test ili Mann-Whitney U test. Primena Wilcoxon-ovog testa za raspodele IMR koje odstupaju od normalne raspodele dobijena je vrednost $P=0,0505$ koja se znatno razlikuje od vrednosti $P=0,034$ koja se dobija primenom Student-ovog t testa. Tako je odstupanje vrednosti IMR od normalne raspodele imalo mnogo veći uticaj na verovatnoću nulte hipoteze nego razlika u varijansi vrednosti IMR u obe grupe STEMI bolesnika.

Osim toga, nejednake su i varijanse IMR-a u obe grupe bolesnika što je pokazano F-testom za jednakost dve varijanse. Ipak, iako je razlika u kovarijansi IMR-a velika ona je dovela do minimalnih promena u P vrednosti. Pore enjem IMR-a izme u grupe sa aspiracijom tromba i grupe bez aspiracije tromba, primenom “Pooled” metode za jednake varijanse dobijena je vrednost $P=0,01$, a primenom “Satterthwaite” metode za nejednake varijanse $P=0,0107$.

Kod STEMI bolesnika pretpostavlja se da postoji i izvesna kolateralna cirkulacija prema okludiranoj ili subokludiranoj infarktnoj arteriji i da ta kolateralna cirkulacija ne nestaje momentalno sa uspostavljanjem protoka kroz infarktnu arteriju jer je miokard u infarktnoj zoni još uvek ošamu en. Da bismo uzeli u obzir i uticaj kolateralnog protoka na IMR koji potencijalno još uvek postoji na završetku primarne PCI, merili smo kapilarni wedge pritisak u infarktnoj arteriji, što nam je omogu ilo izra unavanje korigovanog IMR (IMR corr). Distribucija vrednosti Vrednosti IMR final i IMR corr u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije tromba nisu pratile normalnu distribuciju (za IMR final i IMR corr Shapiro-Wilk $P<0,001$). Verovatno a nulte hipoteze je bila manja za srednju vrednost IMR corr nego za srednju vrednost IMR final ($P=0,039$ vs. $P=0,0505$).

Smisao “analize prema protokolu” je bio da se pokaže da i nakon brižljive predilatacije, predilatacije malim semikomplijantnim balonom do 2 mm dijametra i na mali broj atmosfera, do 10 atm, operater ne e biti kažnjen za tu predilataciju u smislu pove anja mikrocirkulatorne rezistencije nakon aspiracije tromba. Upravo “analiza prema protokolu” pokazuje da se aspiracija tromba može bezbedno izvesti nakon brižljive predilatacije i da njena efikasnost, najverovatnije, tom predilatacijom ne e biti umanjena.

Ipak, obzirom da je “crossover” bio 15,9% (10/63) bolesnika, što predstavlja ne mali “crossover”, i obzirom na obavezu randomizovanih studija superiornosti da se uradi “analiza prema nameri le enja”, ista analiza je i ura ena. Tih 10 bolesnika su tretirani kao bolesnici iz grupe bez aspiracije tromba, iako su aspiraciju tromba imali. Uslovi za “crossover” su precizno definisani u Metodu studije i aspiracija je ura ena kod onih bolesnika iz grupe sa konvencionalnom primarnom PCI kod kojih je nakon predilatacije ostao veliki tromb u 9,5% (6/63), perzistentna okluzija (TIMI 0 ili 1) kod 1,6% (1/63) ili multipli trombi na mestu lezije kod 1,6% (1/63) bolesnika. Kod dva bolesnika je napravljena devijacija protokola: kod jednog jer je zbog velikog tromba u proksimalnom segmentu RCA operater procenio da predilatacija balonom i implantacija

stenta nisu bezbedne intervencije i da je aspiracija tromba pre implantacije stenta neophodna; kod drugog bolesnika je urađena aspiracija tromba koji je nakon predilatacije embolizirao u RCA PL. Nije rađena aspiracija tromba kod bolesnika koji su nakon predilatacije imali distalnu embolizaciju kod 3,2% (2/63) bolesnika. Ovaj kriterijum da se ne aspiriraju trombi koji su distalno dislocirani sa mesta ciljne lezije je identičan sa kriterijumom za “crossover” u TOTAL studiji (130). Lečenje tako distalno emboliziranih tromba je svedeno na farmakološko lečenje, primenu inhibitora GP IIb/IIIa receptora. Standardna je klinička praksa u našoj Sali za kateterizacije da se tada daje intrakoronarno dva bolusa tirofibana (jedini kod nas tokom trajanja studije dostupan inhibitor GP IIb/IIIa receptora) i eventualno, prema proceni operatera, nastavi intravenska infuzija tirofibana tokom 24 sata.

Srednja vrednost IMR u odnosu na intervale ukupnog vremena ishemije se povećavala numerički, od 38,0 do 44,9 za IMR final i od 33,7 do 41,7 za IMR corr, ali bez statističke značajnosti razlike ($P=0,29$ za IMR final i $P=0,27$ za IMR corr). Nije nađena korelacija ukupnog vremena ishemije sa IMR final ili IMR corr, što znači da je u različitim intervalima ukupnog vremena ishemije, mikrocirkulacija podjednako oštećena. Ovaj nalaz je u suprotnosti sa podacima iz drugih studija koje su određivale mikrovaskularnu opstrukciju pomoću Doppler žice (138). Pokazana je korelacija vremena ishemije sa vremenom deceleracije (<math> < 600 \text{ ms}</math>), da je mikrocirkulacija oštećena unutar prvih 120 min, i da se posle 240 min ishemije incidenca mikrovaskularne opstrukcije ne menja (138). Objašnjenje za izostanak korelacije vremena ishemije i IMR final ili IMR corr je u manjem broju bolesnika u našoj studiji (127 vs 193), velikom opsegu vrednosti IMR final od 7,4 do 162,1 U, kao i u različitim grupama bolesnika (svi STEMI vs samo anteroseptalni STEMI). Kada se uradi korelacija IMR final, ali bez 4 ekstremne vrednosti ($>100,0$ U), sa ukupnim vremenom ishemije dobija se da korelacija nije značajna (za IMR final $P=0,78$ i za IMR corr $P=0,58$).

U dizajnu studije, kada je rađena veličina studijske populacije, pretpostavljena srednja vrednost IMR u grupi sa konvencionalnom primarnom PCI iznosila je 38 ± 20 U, a u grupi sa aspiracijom tromba 28 ± 20 U na osnovu pretpostavljenog relativnog smanjenja IMR za 26%. Mediana IMR u studiji Fearon i sar. je iznosila 32 U. U našoj studiji mediana IMR je bila 34,8 U u grupi sa konvencionalnom PCI, dok je u grupi sa aspiracijom tromba iznosila 27,9 U. Ostvarene vrednosti IMR su veoma bliske pretpostavljenim vrednostima IMR, dok je relativno smanjenje srednje

vrednosti IMR nešto veće od pretpostavljenog, 28,8% u odnosu na 26%. Ipak, ono što nismo predvideli to su ekstremne vrednosti IMR kod 3 bolesnika u grupi bez aspiracije tromba koje su znatno povećale vrednost SD, 33,77 U u odnosu na pretpostavljenih 20,00 U, i time smanjile značajnost razlike koja je bila $P=0,0505$ umesto predviđenih $P<0,05$.

Drugi značajan nalaz ove studije je da rutinska manuelna aspiracija tromba nije nezavisni prediktor smanjenja srednje vrednosti IMR-a. Rutinska manuelna aspiracija tromba, sama po sebi, smanjuje vrednost IMR-a za 12,3%. Ovo smanjenje nije toliko veliko da bi rutinska aspiracija tromba bila nezavisni prediktor smanjenja IMR. Takođe, ovo smanjenje nije toliko veliko da bi dovelo do udaljenih poboljšanja ehokardiografskih parametara remodelovanja leve komore niti smanjenja rizika od glavnih neželjenih srčanih i cerebralnih događaja nakon primarne PCI.

4.2 Sekundarni ciljevi

4.2.1 MBG

Stepen miokardnog ispiranja (MBG) je angiografska metoda za procenu stepena miokardne perfuzije. Metoda se koristi u kliničkoj praksi od 1998. (14). Prednost metode je u njenoj jednostavnosti, a značaj je u tome što stepen miokardnog ispiranja koreliše sa kliničkim ishodom STEMI bolesnika bolje nego protok kroz infarktenu arteriju. Naime, stepen miokardnog ispiranja stratifikuje bolesnike sa uspostavljenim normalnim protokom kroz infarktenu arteriju (TIMI 3) na one koji imaju i optimalnu miokardnu perfuziju i one koji tu perfuziju imaju slabu ili je nemaju uopšte i oni su pod najvećim rizikom za kardiovaskularni mortalitet (14). Nedostatak metode je u njenoj angiografskoj prirodi i u anatomiji koronarnih arterija, kao i činjenici da miokardna perfuzija kroz infarktenu arteriju nije homogena. Ukoliko postoji preklapanje sa granama infarktne arterije, ukoliko je infarktenu arteriju malo, ukoliko postoje dve velike grane infarktne arterije ispod mesta okluzije sa različitim stepenom perfuzije miokarda, ukoliko je arborizacija infarktne arterije oskudna, tada će i sama procena stepena miokardne perfuzije biti otežana. Takođe, metoda nije potpuno objektivna, i nekada je teško razlikovati MBG 1, kada mala količina kontrasta ulazi u mikrocirkulaciju, od MBG 3 kada postoji normalno, brzo ispiranje kontrasta iz mikrovaskularnog korita. Nedostatak objektivnosti se prevazilazi uvođenjem centralnih angiografskih laboratorija u kojima se vrši procena stepena miokardnog ispiranja i

uvo enjem programa (“quantitative blush evaluator”), koji detektuje miokardno ispiranje, i odre uje stepen tog ispiranja (139). Pokazano je da rezultati analize ovog programa korelišu sa procenama centralne angiografske laboratorije uz interopserversko slaganje 97,7% i ograni enje da se mogao izvesti na 81% dostupnih angiograma (139).

I pored svih ovih nedostataka, stepen miokardnog ispiranja je koriš en kao primarni cilj studije, i to u najve oj studiji sa manuelnom aspiracijom tromba na 1071 bolesnika (25). U TAPAS studiji incidenca MBG 0 ili 1 je bila 17,1% u grupi sa aspiracijom i 26,3% u grupi bez aspiracije tromba (risk ratio, 0.65; 95%CI 0.51 to 0.83; $P < 0.001$). U TAPAS studiji je koriš en Export aspiracioni kateter od 6F. U drugoj studiji, u kojoj je koriš en Diver aspiracioni kateter, tako e 6F, postignuto je pove anje u estalosti MBG 2 za 2,6 puta: 68.0% (34/50 bolesnika) u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na 44.9% (22/49 bolesnika) u grupi sa standardnom pPCI (odds ratio 2.6 (95%CI 1.2 to 5.9), $p = 0.020$) (40). To zna i da je incidenca MBG 0 ili 1 u REMEDIA studiji bila 32,0% u grupi sa aspiracijom i 55,1% u grupi bez aspiracije tromba, što predstavlja relativno smanjenje MBG 0 ili 1 za 41,9%, dok je u TAPAS studiji ono iznosilo 35% (25). U drugoj studiji (Thrombectomy with Export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention, EXPIRA) u kojoj je MBG bio primarni cilj zajedno sa kompletnom rezolucijom ST segmenta saopšteno je zna ajno pove anje MBG 3 u grupin sa aspiracijom tromba (88,6 vs. 59,8%, $P=0,001$) (38). Postignuto je i zna ajno smanjenje MBG 0 ili 1 u grupi sa aspiracijom tromba (11,4 vs. 40,2%, $P=0,001$) što je smanjenje od 71,6%. Ipak, mora se ista i da, iako je saopštena inter i intraopserverska greška od 8 i od 5% na 20 randomizovano izabranih bolesnika, da MBG nije odre ivan u centralnoj laboratoriji (38). Nešto manja vrednost MBG 2 ili 3 od 83,4% je zabeležena u velikoj multicentri noj, multinacionalnoj studiji (35) u kojoj aspiracija tromba nije dovela do zna ajnog pove anja u perfuziji miokarda (MBG 0 ili 1 16,6 vs. 20,7%, $P=0,26$). Interesantno, u ovoj studiji je postojala i visoka incidenca optimalne perfuzije u visokom procentru (79,3%) u grupi sa standardnom pPCI. Od zna aja je da je u ovoj studiji ukupno vreme ishemije bilo 140-160 min u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije. Studija u kojoj je MBG 3 bio zna ajno eš i u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na standardnu pPCI (36,8 vs. 13,1%, $P=0,017$) nije imala MBG kao primarni cilj, a nije bio ni definisan primarni cilj studije (evaluacija uticaja aspiracije tromba na remodelovanje leve komore). Osim toga, u istoj studiji nije bilo zna ajnog smanjenja MBG 0 ili 1 u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu bez aspiracije tromba (26,3% vs. 39,5%, $P=0,22$) (39).

U našoj studiji, prema ITT analizi, postignuto je smanjenje MBG 0 ili 1 u grupi sa aspiracijom tromba od 25,8% u odnosu na grupu bez aspiracije (21,5% vs. 29,0%, $P=0,23$). U analizi PP, postignuto je još veće smanjenje MBG 0 ili 1 od 30,8% u grupi sa aspiracijom tromba (21,3% vs. 30,8%, $P=0,18$). Možemo reći i da su vrednosti MBG 0 ili 1 nešto veće u našoj studiji u grupi sa aspiracijom tromba (21,5% u odnosu na 16,6% i 17,1%) nego u dve velike studije (24,35). Ipak, u manjim studijama, saopštene su znatno veće vrednosti MBG 0 ili 1 od 26,3% i 32,0% (39, 40). Ove varijacije u incidenci MBG 0 ili 1 na kraju pPCI se mogu objasniti jednim delom kraćim ukupnim vremenom ishemije (medijana 195 min, IQR 55-1067 min, u odnosu na 150 min, IQR 117-205 min), većom upotrebom inhibitora GP IIb/IIIa receptora (29,2% u grupi sa aspiracijom tromba u našoj studiji vs. 68,0% do 100,0% u drugim studijama (40,42)). U grupi sa standardnom pPCI vrednost MBG 0 ili 1 je veća u odnosu na studije sa liberalnijom ili mandatornom upotrebom inhibitora GP IIb/IIIa receptora (29,0% u našoj studiji u odnosu na 20,7% ili 26,3% (24,35), ali isto tako i manja u odnosu na neke manje studije: 42,0% do 55,1% (37, 40).

4.2.2 Rezolucija elevacije ST segmenta

U studijama sa pPCI su korišćene različite definicije kompletne rezolucije elevacije ST segmenta: ST segment je analiziran pre pPCI i na 20, 60 ili 80 ms od J tačke; kao jedan EKG snimak nakon pPCI, na 20 (44), 30, 60 (35,41,43) ili 90 min (38) posle pPCI, ili kao više EKG snimaka, odmah nakon pPCI i na 3-6 sati posle pPCI (43), ili pak odmah nakon pPCI, posle 90 min i posle 6 sati (44), ili najzad u intervalu 30-60 min nakon pPCI (24). Različito je definisana i kompletnost rezolucije ST: kao >50% (42), 70% ili >70% (43). Ipak, prevlađuje određivanje elevacije ST segmenta po Schroder-u (17) na 60 ms od "J" tačke i na 60 min od završene pPCI, odnosno izvlačenje katetera vodi ka (37,40,42,43). Rezolucija elevacije ST segmenta je korišćena kao primarni cilj randomizovane studije sa aspiracijom tromba u odnosu na standardnu pPCI (37), kao koprimaryni cilj zajedno sa MBG 2 (38,40,42), kao koprimaryni cilj sa velikom infarkta određenom pomoću MRI (36), kao sekundarni cilj (24) ili je samo saopšteno uz ostale rezultate kao end point efikasnosti (35,39, 44,133). U nekim studijama je EKG analiziran u centralnoj laboratoriji (35, 43,44), a u većini su to radila dva eksperta slepa za metodu izvlačenja i ishod bolesnika (42), a u nekim studijama metod analize EKG-a nije ni saopšten iako je rezolucija ST elevacije bila primarni cilj studije (37).

U našoj studiji, rezolucija ST segmenta je izražena kategorijski i kao kontinuirana varijabla. Prema ITT analizi, aspiracija tromba poveća incidencu kompletne rezolucije ST segmenta (70%) na 60 ms od "J" tačke i na 60 min od završetka pPCI u grupi sa aspiracijom tromba za 21,3% (65,6% vs. 51,6%, $P=0,50$). U studijama u kojima je rutinska aspiracija tromba dovela do značajnog povećanja incidence kompletne rezolucije ST segmenta u odnosu na standardnu pPCI, ostvarena je slična incidencija potpune rezolucije ST segmenta u grupi sa aspiracijom tromba (od 56,6%, 63,6%, 68% do 71%), ali je u grupi sa standardnom pPCI ostvarena znatno manja učestalost kompletne rezolucije elevacije ST segmenta (od 39%, 39,1%, 44,2% do 50,0%) (37,42,38). Time je ovim studijama ostavljeno relativno povećanje incidence potpune rezolucije elevacije ST segmenta od 21,9%, 26,5% do 45,1% (42,37). Rezultati analize rezolucije elevacije ST segmenta u našoj studiji su najbliži rezultatima najveće studije u kojoj je rezolucija ST segmenta bila sekundarni cilj: učestalost rezolucije ST segmenta je bila veća u grupi sa aspiracijom tromba (65,6% vs. 56,6%) i u grupi sa standardnom pPCI (51,6% vs. 44,2%), tako da je i relativno povećanje incidence potpune rezolucije ST segmenta imalo slične vrednosti (21,3 vs 21,9%) (24). U našoj studiji, obzirom na broj bolesnika, ovakva razlika u rezoluciji ST segmenta nije detektovana kao značajna. Veoma interesantno, u jednoj od ovih studija u kojoj je primarni cilj bio sekundarni cilj MBG 2 i ST rezolucija 70% (40), cela studija je dizajnirana za samo jedan cilj, rezoluciju ST segmenta. Velicina studije je procenjena na osnovu predviđenih učestalosti kompletne rezolucije ST od 30% u grupi sa standardnom pPCI i apsolutnog povećanja za dodatnih 30%, odnosno u učestalosti od 60%. Ipak u studiji je ostvarena učestalost kompletne rezolucije ST segmenta od 44,9% vs. 36,7% i napisano $p=0,034$ (40). Ipak, ova relativna razlika od 18,2% nije bila statistički značajna ($P=0,41$). U studijama u kojima je rezolucija ST segmenta bila sekundarni cilj, u najvećoj od njih (35), incidencija kompletne rezolucije ST je iznosila 50,8% u grupi sa aspiracijom tromba i 56,8% u grupi bez aspiracije tromba ($P=0,23$). U ovoj studiji relativna razlika u incidenciji potpune rezolucije ST između grupa je bila svega 10,6%. Ovako mala relativna razlika je posledica najviše visoke učestalosti potpune rezolucije ST u grupi sa standardnom pPCI.

Kada se porede kao ciljevi studije i indikatori reperfuzije miokarda, odnosno stanja mikrocirkulacije, MBG 2 ili 3 i rezolucija elevacije ST segmenta 70%, onda se zapaža da u studijama u kojima su obe varijable određivane, veće procentualne vrednosti uzima MBG 2 ili 3 u odnosu na ST rezoluciju (35,40) i da je uglavnom ova varijabla saopštava prva kada su obe

varijable bili koprimaryni ciljevi studije (40), ili je pak MBG bio primarni cilj, a rezolucija ST sekundarni cilj (24).

Rezolucija ST segmenta je bila koprimaryni cilj u jednoj studiji sa velikim infarkta procenjenom posle 3 meseca od pPCI pomoću MRI (36). Nije bilo razlike u velikini infarkta između dve grupe, ali je mikrovaskularna opstrukcija bila rešena u grupi sa aspiracijom tromba (manuelna i reolitična): 11,4% vs. 26,7% (36). Postignuta je i veća rezolucija ST: 57,4% vs. 37,3% ($P=0,03$).

Kada se rezolucija ST segmenta prikaže kao medijana onada se zapažaju slične vrednosti u našoj studiji i u jednoj velikoj studiji u kojoj nije nađena značajna razlika u incidenci kompletne rezolucije ST: 75,0 vs. 71,2 u grupi sa aspiracijom i 73,3 vs. 74,4 u grupi sa standardnom pPCI, respektivno (35):

Pokazano je da Selvester QRS skor koreliše sa velikim infarkta koja je određena SPECT-om ili MRI-om nakon pPCI (142). U našoj studiji nije bilo razlike u Selvester QRS skoru između grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba (

4.2.3 Velikina infarkta je procenjena na osnovu količine oslobođenog enzima CK. Najpouzdanije metode za merenja velikine infarkta su magnetna rezonanca (35) i SPECT. Ipak, magnetna rezonanca nije svuda dostupna, a postoje i organizacioni problemi da se uradi kod svih STEMI bolesnika u određenom vremenskom intervalu (38). Stoga su za određivanje velikine infarkta uzete vrednosti AUC CK koja koreliše sa nalazom dobijenim magnetnom rezonancom. Dobru korelaciju sa magnetnom rezonancom u pogledu određivanja velikine infarkta pokazala je i AUC TnI pa čak i pojedinačna vrednost TnI na 72h od STEMI (140).

U našoj studiji, kao sekundarni cilj definisana je srednja vrednost površine ispod krive oslobođenog enzima CK, AUC CK. U dizajnu studije je izabran ovaj parametar jer je on senzitivniji od CK max i zato što je AUC korišćen u skorašnjim radovima (19), pa je moguće poređenje sa rezultatima drugih, skorašnjih studija. Izabran je CK umesto CK MB i Tn iako je manje specifičan, ali je uzet u znatno većem procentu uzoraka krvi nego CK MB ili Tn (89,7%; 804/896 vs. 75,2%, 674/896 vs. 53,0%, 543/1024, $P<0,0001$).

U obe analize, ITT i PP, pokazano je značajno smanjenje AUC CK u grupi sa manuelnom aspiracijom tromba u odnosu na standardnu pPCI za 23,9% odnosno 24,7%, premda male

značajnosti ($P=0,048$ odnosno $P=0,047$, respektivno). Ni u jednoj studiji do sada koja je poredila aspiraciju tromba sa standardnom pPCI nije procenjivana veličina infarkta na osnovu AUC CK. Što se tiče CK max, u studiji u kojoj je pokazana veća učestalost MBG 2 i kompletne rezolucije ST segmenta u grupi sa aspiracijom tromba, nije bilo razlike u CK max 2150 ± 1620 vs 2470 ± 1614 ij/L ni u CK MB max 256 ± 171 ng/ml vs. 286 ± 158 ng/ml (40). Ove vrednosti su bliske vrednostima CK max u našoj studiji ($2168,2$ vs $2672,6$ ij/L, $P=0,010$), dok su nešto niže za CK MB max ($237,3$ vs. $246,4$ ng/mL, $P=0,60$),

U studiji u kojoj nije bilo razlike u rezoluciji ST segmenta između grupa sa aspiracijom tromba i standardne pPCI ni u jednom od vremenskih intervala (neposredno nakon pPCI, na 90 min i 6 sati posle pPCI) zabeležena je veća koncentracija TnT u grupi sa aspiracijom tromba (44). U istoj studiji, u grupi sa aspiracijom tromba registrovan je veći infarkt pomoću SPECT-a, u odnosu na grupu bez aspiracije.

U studiji koja je pokazala veću rezoluciju ST segmenta i veću učestalost MBG 3, nije bilo razlike u CK MB max između grupa sa i bez aspiracije. Takođe nije bilo razlike ni u srednjoj vrednosti EF ni WMSI između grupa, ali je zabeležena veća učestalost remodelovanja leve komore u grupi bez aspiracije tromba (EDV $\geq 20\%$) (39). U ovoj studiji, iako je cilj bio da se evaluiira uticaj aspiracije tromba na remodelovanje leve komore, volumeni nisu računati kao indeksi, a ni sama studija nije dizajnirana prema nekom ehokardiografskom parametru.

Ipak, važno je ista i da parametri perfuzije miokarda, parametri konačne veličine infarkta i parametri remodelovanja leve komore često ne prate jedni druge. U studiji (44) aspiracija tromba nije dovela do promene u perfuziji miokarda, ali je postojala razlika u veličini infarkta. U drugoj studiji (39) došlo je do promene u perfuziji miokarda i remodelovanju leve komore, ali nije bilo razlike u konačnoj veličini infarkta (CK MB max, EF, WMSI).

4.2.4 Ehokardiografski parametri veličine infarkta i remodelovanja leve komore su analizirani. Nije bilo značajnih razlika u EDVI, ESVI, EF, WMSI i CSI vol unutar 24 sata od pPCI između grupa sa aspiracijom i grupa bez aspiracije tromba. Tokom 4 meseca praćenja ovih bolesnika zapaža se značajno povećanje EDVI i LVEF u grupi sa aspiracijom tromba, dok se ESVI ne menja, WMSI značajno smanjuje i CSI vol značajno povećava. U grupi sa standardnom pPCI, postoji sličan porast EDVI i EF tokom 4 meseca praćenja, ESVI se ne menja, WMSI pokazuje

trend ka smanjenju, a CSI vol se zna ajno pove ava. Posle 4 meseca pra enja, izme u grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba, nije bilo razlike u EDVI, ESVI, EF, WMSI i CSI vol. Ovakve promene nisu opisane u studiji na 76 bolesnika od kojih je 71 bolesnik imao ehokardiografsko pra enje (39). U pomenutoj studiji, u grupi sa aspiracijom nije zabeležen porast EDV i ESV, a u grupi bez aspiracije EDV i ESV su zna ajno pove ani, tako da na 6 meseci pra enja EDV i ESV u grupi bez aspiracije su bili ve i nego u grupi sa aspiracijom (39). U pogledu EF i WMSI, zabaeležene su sli ne vrednosti u obe grupe bolesnika na 6 meseci pra enja (39). Tako e, nakon 4 meseca pra enja nije bilo razlike u procentualnoj razlici u EDVI, ESVI, LVEF, WMSI i CSI vol izme u grupa sa i bez aspiracije tromba. Zapažen je trend ka ve em procentualnom pove anju LVEF $0,12\pm 0,18\%$ vs. $0,07\pm 0,27\%$, $P=0,088$, trend ka ve em procentualnom smanjenju WMSI $-0,08\pm 0,13$ vs. $-0,03\pm 0,20$, $P=0,11$ i sli no procentualno pove anje CSI vol $0,03\pm 0,08$ vs $0,05\pm 0,16$, $P=0,69$. Drugim re ima, LVEF je u grupi sa aspiracijom tromba pove ana za 12%, a u grupi bez aspiracije za 7% na 4 meseca pra enja ($P=0,088$), WMSI je smanjen kod bolasnika sa aspiracijom tromba za 8%, a kod onih bez aspiracije za 3% ($P=0,11$), i CSI vol je pove an za 3% u grupi sa aspiracijom, dok je u grupi bez aspiracije tromba pove an za 5% ($P=0,69$).

U estalost remodelovanja i reverznog remodelovanja leve komore je bila sli na izme u grupe sa i grupe bez aspiracije tromba: za remodelovanje leve komore 30,3% vs. 28,6% ($P=0,84$) i za reverzno remodelovanje 42,4% vs. 28,6% ($P=0,12$). U nešto manjoj studiji (39), iako nije bilo razlike u EF na 6 meseci pra enja, i iako je porast EDV zabeležen u grupi sa standardnom pPCI, a ne u grupi sa trombektomijom, ipak je saopšteno da je u estalost remodelovanja leve komore bila eš a u grupi sa aspiracijom tromba, i to 15 bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba i 4 u grupi sa standardnom pPCI ($P=0,006$). Nije saopšten broj bolesnika po grupama nego samo ukupan broj ($N=71$) sa ehokardiografskim pra enjem pa nije mogu e odrediti relativnu u estalost remodelovanja leve komore u ovoj studiji po grupama bolesnika (39). Ipak, u estalost remodelovanja leve komore za celu studijsku populaciju iznosila je 26,7%, što je sli no kao u našoj studiji, 29,5% (34/115). U estalost remodelovanja leve komore, definisana na isti na in ($EDV>20\%$ na 6 meseci pra enja), bila je manja u drugoj studiji sa 111 bolesnika na 6 meseci ehokardiografskog pra enja: 11% za celu studijsku populaciju, 4% u grupi sa aspiracijom i 18% u grupi bez aspiracije ($P=0,02$)(37). U estalost LAD kao infarktne arterije u toj studiji je bila sli na kao u našoj studiji: 42,3% vs. 41,4%. Važno je napomenuti da je u toj studiji srednje ukupno

vreme ishemije bilo 209 ± 147 min, a u našoj studiji 249 ± 184 min, što je moglo da doprinese manjoj uestalosti remodelovanja leve komore.

Što se tiče WMSI, on se u pomenutoj studiji (37) smanjio u ve ojoj meri u grupi sa aspiracijom u odnosu na standardnu pPCI (sa 1,59 na 1,30 vs 1,64 na 1,51, $P=0,008$). Ostvareno je i ve e pove anje EF u grupi sa aspiracijom tromba (sa 48 na 55% vs. sa 48 na 49%, $P<0,0001$). U našoj studiji ostvarene su sli ne promene u obe grupe bolesnika, bez zna ajne me ugrupne razlike na 4 meseca pra enja (WMSI sa 1,46 na 1,30 u grupi sa aspiracijom vs. sa 1,46 na 1,39 u grupi bez aspiracije; EF sa 49,2 na 55,2% i sa 49,5 na 53,8%). U istoj studiji ostvarena je kompletna rezolucija ST segmenta u 71% bolesnika u grupi sa aspiracijom vs. 39% u grupi sa standardnom pPCI (37), dok su u našoj studiji ove vrednosti bile 65,6% i 51,7%. Vrednosti kompletne rezolucije ST segmenta u našoj studiji bliže su vrednostima u dve najve e studije: 56,6 vs. 44,2% (25) i 50,8 vs 56,8% (35). Štaviše, pomenuta studija je dizajnirana tako da su pretpostavljene incidence kompletne rezolucije ST segmenta pri kalkulaciji veli ine studijske populacije bile 65 vs 50% (37).

4.2.5 Sestamibi SPECT je koriš en za procenu veli ine infarkta u jednoj randomizovanoj studiji sa aspiracijom tromba (44). Primarni cilj studije je bio o uvanje (sa uvanost, spasenje) miokarda (“myocardial salvage”) mereno pomo u sestamibi SPECT kao procentualna razlika izme u površine pod rizikom (inicijalni perfuzioni defekt) i kona ne veli ine infarkta (kona ni perfuzioni defekt) na 30 dana od pPCI. Sa uvanost miokarda je bila sli na u grupi sa aspiracijom tromba i bez aspiracije (13 vs 18%, $P=0,12$). Problem studije je bio što 24 bolesnika u grupi sa aspiracijom i 12 bolesnika u grupi bez aspiracije nisu imali SPECT iz medicinskih razloga ili zbog povla enja potpisanog pristanka na u eš e u studiji ($P=0,04$) (44). Sekundarni ciljevi su bili veli ina infarkta na 30 dana, koja je bila ve a u grupi sa aspiracijom (15 vs. 8%, $P=0,004$) i rezolucija ST segmenta i Tn. Studija je dizajnirana na ranijim podacima iz studija sa pPCI o inicijalnom perfuzionom defektu od 30% površine miokarda leve komore i indeksu sa uvanosti miokarda od 0,50 (44). Dakle, pretpostavka je bila da je srednji inicijalni defekt perfuzije 30% i da e kona ni defekt perfuzije biti 15% u grupi sa standardnom pPCI, a da e aspiracija tromba dovesti do smanjenja kona ne veli ine infarkta za 20% (kona nih 12%) što predstavlja pove anje indeksa sa uvanosti sa 0,50 na 0,60 (44). I zaista, kona ni defekt perfuzije je bio 15% ali u grupi sa aspiracijom tromba, dok je u grupi bez aspiracije bio svega i nepredvi enih 8% (44). U našoj

studiji Sa uvanost miokarda u procentima, umesto predvi enih 50% bila je svega 13% u grupi sa aspiracijom i 18% u grupi bez aspiracije. Ova studija je po osnovnim klini kim karakteristikama bolesnika sli na našoj studiji (ukupno vreme ishemije medijana 242 min, IQR 171-321, LAD kao infarkt na arterija 46%), jedino je u estalost TIMI 0 ili 1 pre pPCI i vidljivog tromba bila manja u ovoj studiji, 68% i 69%, uzastopno. Interesantno, u 11% (N=12) bolesnika Rescue aspiracioni kateter nije dostigao ciljnu leziju uprkos predilataciji (44). Upravo u toj podgrupi bolesnika, pokazan je indeks sa uvanosti miokarda od 0,69: inicijalni defekt u perfuziji je bio pretpostavljenih 30%, a kona ni perfuzioni defekt 12,5%. Dakle u ovoj studiji aspiracija tromba nije ostvarila pove anje perfuzije miokarda (sli ne vrednosti kompletne rezolucije ST segmenta 62 vs 60%) niti ve u sa uvanost miokarda (indeks sa uvanosti miokarda 0,53 vs. 0,60, P=0,22), dok je infarkt bio ve i u istoj grupi na osnovu veli ine kona nog perfuzionog defekta i na osnovu koncentracije oslobo enog TnT.

4.2.6 Klini ki ishod bolesnika. Kumulativni ukupni MACCE na 12 meseci je u grupi sa aspiracijom tromba, prema ITT analizi, iznosio 10,8% i u grupi bez aspiracije 17,4% (P=0,27), dok je prema PP analizi, razlika bila nešto ve a, ali i dalje statisti ki nezna ajna (9,3 vs. 18,9%, P=0,12). Kada se pogledaju samo teški, ozbiljni doga aji (smrt, šlog, reinfarkt, hospitalizacija zbog sr ane insuficijencije) onda je razlika nešto ve a za ITT analizu (4,6 vs. 11,1%, P=0,17) i za PP analizu (4,0 vs. 13,2%, P=0,091). U TAPAS studiji je pokazano smanjenje opšte smrtnosti (4,7 vs. 7,6%, P=0,042), sr ane smrtnosti (3,6 vs. 6,7%, P=0,020) i reinfarkta miokarda (2,2 vs. 4,3%, P=0,05) na godinu dana u grupi sa aspiracijom tromba, efekti koji nisu vi eni nakon 30 dana od pPCI. Ipak, u estalost glavnih neželjenih doga aja uklju uju i i revaskularizaciju ciljne arterije je bila sli na u grupi sa aspiracijom i bez aspiracije tromba (16,6 vs. 20,3%, P=0,10). U estalost revaskularizacije ciljne infarktne arterije i tromboze stenta je bila sli na u obe grupe bolesnika. U TPAPAS studiji nije analizirano remodelovanje leve komore niti veli ina infarkta, ak nema podataka ni o maksimilanoj vrednosti sr anih enzima. U TAPAS studiji je stepen perfuzije miokarda direktno povezan za klini kim ishodom (25). Dok je u TAPAS studiji smrtnost na 30 dana bila 2,1 vs. 4,0% (P=0,07), u TASTE studiji ona je iznosila 2,8 vs. 3,0%, P=0,63 (46). Nije bilo razlike u smrtnosti na 30 dana ni u studiji sa anteroseptalnim infarktima (3,1 vs. 2,7%, P=0,81) (35). Razlika u u estalosti MACE saopštena je u studiji sa TransVascular aspiracionim kateterom na 8 meseci klini kog pra enja (12,9 vs. 20,9%, P<0,05)(43). Primarni cilj u ovoj studiji (smanjenje TIMI<3 sa 25% na 11%) nije postignut (12,4% vs. 19,4%, P=0,07),

ali je postojala veća uestalost MBG 3 u grupi sa aspiracijom tromba (46,0% vs. 20,5%, $P < 0,001$) i trend ka manjem infarktu (CK MB max 297 vs. 502 U/L, $P = 0,067$). U studiji u kojoj je postignut primarni cilj (predviđena apsolutna razlika od 30% između grupa sa i bez aspiracije), povećanje u estalosti MBG 2 za 32,9% u grupi sa aspiracijom, nije bilo razlike u u estalosti MACE na 9 meseci (4,5 vs. 10,3%, $P = 0,14$), ali je srčana smrtnost bila ređa (0 vs. 4,5%, $P = 0,02$; 38). Vrlo neuobičajen podatak da je kod 88 STEMI bolesnika posle 9 meseci smrtnost 0%. U studiji u kojoj je primarni cilj (rezolucija ST 70%) postignut (57,4 vs. 37,3%, $P = 0,004$) i nije bilo razlike u veličini infarkta na MRI (20,4 vs. 19,3% mase leve komore, $P = 0,54$), u estalost MACE je bila slična (8,6% vs. 9,8%) posle 12 meseci kliničkog praćenja bolesnika (36). U ovoj studiji MACE je definisan kao i u većini drugih studija bez srčane insuficijencije (smrt, reinfarkt miokarda i TVR)- U istoj studiji, u estalost mikrovaskularne opstrukcije je bila manja u grupi sa aspiracijom (11,4 vs 26,7%, $P = 0,02$). U studiji u kojoj je postignut primarni cilj (rezolucija ST segmenta 71 vs 39%, $P = 0,001$), veće povećanje LVEF i veće smanjenje WMSI u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu sa standardnom pPCI, ređe remodelovanje leve komore, i pored svih ovih korisnih efekata i superiornosti aspiracije tromba u odnosu na standardnu pPCI, u estalost MACE je bila slična u obe grupe (14 vs 12%, $P = 0,8$). Slično kao u našoj studiji, saopštena je i u estalost hospitalizacije zbog zastoje srčane insuficijencije (0 vs. 5%, $P = 0,2$)(37). U studiji koja se prethodno bavila ehokardiografskom procenom uticaja aspiracije tromba na remodelovanje leve komore (4 vs. 15, $P = 0,006$)(39) nije bilo razlike u u estalosti MACE (8,6 vs. 10,5% na 6 meseci praćenja). U ovoj studiji u MACE su uključene i hospitalizacije zbog zastoje srčane insuficijencije (5,7 vs. 7,9%). U svim ovim studijama, osim TASTE studije, klinički ishod je bio sekundarni cilj. U 3 studije je postojala razlika u u estalosti neželjenih događaja: opšte i srčane smrtnosti, ali ne i MACE na 12 meseci (25), srčane smrtnosti, ali ne i MACE na 9 meseci (38) i u estalosti MACE, ali ne i srčane smrti na 8 meseci (TLR i PCI ređe i u grupi sa aspiracijom)(43). Ni u jednoj od ove 2 studije nije pokazan uzrok smanjena srčane smrtnosti: da li je to zbog ređih tromboza stenta, zbog ređih hospitalizacija zbog zastoje srčane insuficijencije? U TAPAS studiji je samo napravljena korelacija između MBG i srčane i opšte smrtnosti, ali je očigledno da nedostaju neke karike koje bi povezale povećanje perfuzije miokarda u infarktnoj zoni i smanju opštu ili srčanu smrtnost. Barem jedan deo odgovora trebalo bi da da TOTAL studija, čiji je primarni cilj kompozitni cilj na 180 dana: kardiovaskularna

smrtnost, reinfarkt miokarda, kardiogeni šok, novonastala ili pogoršana sr ana insuficijencija NYHA IV (130).

4.3 Histološka analiza je ura ena samo u TAPAS studiji (25). Aterotromboti ni materijal je aspiriran u 72,9% bolesnika od ukupnog broja sa aspiracijom tromba (448 iz grupe sa aspiracijom i 6 bolesnika iz grupe sa konvencionalnom pPCI). Pokazano je da se 70,5% trombocita nalazi u trombima <0,5 mm i da se 74,0% eritrocita nalazi u trombima >2 mm. Procenat zastupljenosti aterosklerotičnog materijala je ravnomerno zastupljen u trombima različite veličine. Preproceduralni TIMI 0 ili 1, angiografska vidljivost tromba i vrsta infarktne arterije nisu imali uticaja na sastav tromba. U istoj studiji nije ispitana efikasnost aspiracije tromba u odnosu na histološki nalaz. Drugim rečima, da li aspiracija tromba određuje histološke strukture dovodi do veće perfuzije miokarda (veće uestalosti MBG 3) u odnosu na neke druge histološke strukture tromba. U našoj studiji broj bolesnika sa aspiracijom tromba koji je uspešno ukalupljen i analiziran patohistološki u odnosu na ukupan broj bolesnika sa aspiracijom tromba iznosio je 65,3% (49/75), što je nešto više nego u TAPAS studiji 61,9% (331/535). U našoj studiji, aspiriran trombotičan materijal je bio vidljiv golim okom u 90,6% (68/75) bolesnika, što je više nego u TAPAS studiji (73%). Diskrepanca u efikasnosti aspiracije tromba između TAPAS i naše studije bi mogla da se objasni tehnikom aspiracije koja je detaljno opisana u našoj studiji, kao i kriterijumi za prestanak aspiracije koji u TAPAS studiji nisu navedeni (25). U našoj studiji je, za razliku od TAPAS studije, određena starost tromba prema prisustvu svežih eritrocita, liziranih eritrocita i prisustva fibroblasta. Incidenca svežih tromba je bila 51,0%, litičkih 24,5% i starih, organizovanih 24,5%. U studiji na 1365 STEMI bolesnika sa aspiracijom tromba, materijal je aspiriran u 1009 (74%) bolesnika. U 57,2% bolesnika nađen je svež trombus, u 19,7% litički trombus i u 18,1% organizovan trombus (131). Ovakva distribucija starosti tromba ne odstupa značajno od vrednosti u našoj studiji, a srednje ukupno vreme ishemije od 222 min i uestalost TIMI 0 ili 1 pre pPCI od 86% su slični kao u našoj studiji (225 min; 80,5%). U istoj studiji poređena je starost tromba sa kliničkim, proceduralnim i angiografskim karakteristikama bolesnika. Zabeleženo je kraće ukupno vreme ishemije u grupi svežih tromba (198 min) i ređe distalne embolizacije. U našoj studiji nije bilo razlike u trajanju ukupnog vremena ishemije (210 min u grupi svežih tromba), ali je zabeležen trend kraćim distalnim embolizacijama u grupi sa svežim trombusom (8,0 vs. 29,2%, $P=0,07$). Uestalost kompletne rezolucije ST segmenta je bila značajno veća u grupi svežih tromba u odnosu na litičke i organizovane trombe (80 vs 50%, $P=0,027$), kao i IMR

(27,5 vs. 40,8 U, $P=0,056$) i IMR corr (23,2 vs. 37,2, $P=0,032$). Prvi put se saopštava da je aspiracija svežih tromba udružena sa ve om incidencom kompletne rezolucije ST segmenta i manjim vrednostima IMR corr, dakle ve om perfuzijom miokarda i manjom mikrocirkulatornom rezistencijom. Ovaj nalaz je u suprotnosti sa nalazom udruženosti svežeg tromba sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (146).

Od zna aja je da se napomene da nije bilo razlike u srednjoj veli ini aspiriranih tromba u obe grupe, sa aspiracijom i bez aspiracije (“crossover” pacijenti): 2,6 vs. 3,2 mm², $P=0,72$. Nije bilo razlike ni u veli ini tromba aspiriranih sa Eliminate 6F (N=32) u odnosu na Eliminate 7F (N=17): 2,2 vs. 3,7 mm², $P=0,31$.

Limunohistohemijskom analizom su identifikovane glatke miši ne elije na površini tromba (Slika 27). Elektronskom mikroskopijom su vizualizovane dendritske elije sa brojnim citoplazmatskim produžecima, multilobularnim lateralnim jedrom i brojnim granulama, endozomima, lizozomima i atipnim Birbeck-ovim granulama. Dendritske elije su prvi put opisane u humanim arterijama u aterosklerotičnim plakovima karotidnih arterija 1995. godine (143), a prvi put u aterosklerotičnim plakovima koronarnih arterija 2006. (144). Dendritske elije imaju, kao antigen prezentuju e elije ogroman kapacitet da indukuju NK elije i T limfocite i da posreduju u inflamaciji, proliferaciji i stvaranja snažnog imunološkog odgovora (145). Proinflamatorni i imunološki efekat dendritskih elija unutar koronarnog tromba može da ima ulogu u organizaciji tromba i njegovoj fibrozi.

4.4.1 Kliničke karakteristike bolesnika u našoj studiji su slične sa većinom studija sa manuelnom aspiracijom tromba (25,36,,37,39,40,41,42,44). Postoje razlike u kriterijumima za isklju čivanje u odnosu na pojedine studije, pa su tako u jednoj studiji isključeni svi bolesnici koji su imali ukupno vreme ishemije >5 sati (35), u drugoj je to bilo > 24 sata (43). U dve studije uključeni su samo bolesnici sa infarktom prednjeg zida (35,38). Medijana ukupnog vremena ishemije u našoj studiji od 180 min (min 55, max 1067 min; IQR: 125, 290 min) je slična medijani ove varijable u drugim studijama (190 min, IQR 110-270 min u grupi sa aspiracijom tromba (25), 185 min (46), 189 min (37)), ali ipak manja od medijane u studiji u kojoj su bolesnici sa ishemijom >5 sati isključeni (151 min, IQR 117-205 min (35)). U ovoj istoj studiji, prehospitalno kašnjenje je bilo (medijana 107,0, IQR 66,5-152,5 min) nešto kra ĩe nego u našoj studiji (medijana 125 min, IQR 20-1050 min) zbog selekcije bolesnika i zbog dužeg transporta naših bolesnika iz udaljenih

gradova (oko 2 sata). Kašnjenje sistema (vreme od dijagnostičkog EKG-a do pPCI) u našoj studiji od 105,0 min (IQR 15,0- 360,0 min) je bilo duže nego u TASTE studiji (67 min, IQR 48-94 min), ali je ipak ukupno vreme ishemije bilo slično (185 min, IQR 120-330 min (46)). U jednoj studiji je ukupno vreme ishemije bilo znatno duže nego u našoj i većini drugih studija (4,5-7,3 sata (38,39, 43)). U našoj studiji je pokazano da se sa povećanjem ukupnog vremena ishemije povećava i starost bolesnika i smanjuje uestalost bolesnika koji su primljeni u centar za pPCI ili direktno u salu za kateterizacije. Povećanje ukupnog vremena ishemije je bilo praćeno povećanjem dužine tromba, tendencijom ka većem srednjem kapilarnom “wedge” pritisku, dok su ostale kliničke, laboratorijske, elektrokardiografske, koronarne fiziološke i ehokardiografske varijable bile slične izmeđ u pojedinih vremenskih intervala ukupnog vremena ishemije (< 120 min, 121-240 min, 241-360 i >360 min).

Starost bolesnika u našoj studiji (59 godina) je bila slična kao u manjem broju drugih studija (58-60 godina) (40,42), i manja nego u većini drugih studija (65-66 godina)(37,38,39,44,46). Uestalost bolesnika sa dijabetesom od 11% je slična kao u drugima studijama (11-12%) (25,35,46). Uestalost prethodne angine pektoris od 21% je slična kao u jednoj studiji (28%) (40) i manja nego u drugima studijama (53%)(25). U većini studija ovaj podatak nije saopšten.

4.4.2 Elektrokardiografske karakteristike bolesnika se odnose na procenjenju veličinu STEMI pre pPCI koja je u našoj studiji bila izražena kao ukupna suma svih devijacija ST segmenta ($16,2 \pm 8,6$ vs $18,4 \pm 9,6$) ili kao suma svih elevacija ST segmenta ($11,2 \pm 7,53$ vs $12,7 \pm 6,93$). Ukupna devijacija ST segmenta pre pPCI u dve studije je bila manja, $13,7$ vs $12,6$ mm (42) i $12,7 \pm 7,8$ vs. $11,6 \pm 7,9$ mm (37). U jednoj studiji suma ST elevacija je bila znatno veća nego u našoj studiji, 22 ± 9 mV pre pPCI i $7,6$ vs $12,8$ mV na 90 min posle pPCI (38), a u drugoj slična kao u našoj studiji 12 vs. 10 mm (36). Ovi podaci nedostaju u tri najveće studije (25, 35,46), iako je u dve od njih saopštena uestalost i stepen rezolucije ST segmenta.

4.4.3 Laboratorijske karakteristike bolesnika u našoj studiji odnose se na glikemiju i broj leukocita i trombocita. Nije bilo razlike među grupama u pogledu broja trombocita i broja leukocita. Distribucija srednjih vrednosti glikemije i broja leukocita i trombocita prema predefinisanim vremenskim intervalima ukupnog vremena ishemije na 120 min je bila slična u uestalosti među grupama. Nije postojala udruženost broja leukocita, trombocita i glikemije sa ukupnim vremenom ishemije (ANOVA, $P=0,56$; $P=0,96$; $P=0,89$). Broj leukocita i trombocita

nisu bili udruženi sa IMRcorr (ANOVA, $P=0,26$; $P=0,70$), ali je postojala visoko značajna udruženost glikemije sa IMRcorr (ANOVA, $P=0,002$).

Kada se akutna hiperglikemija prikaže kao binarna varijabla, onda se zapaža veći IMRcorr u grupi sa akutnom hiperglikemijom ($40,1 \pm 23,36$ vs. $26,8 \pm 16,28$ U, $P=0,002$), manji MBG ($1,59$ vs. $2,11$, $P=0,030$), sli na rezolucija ST ($78,6$ vs. $68,8\%$, $P=0,35$), tendencija ka većem infarktu (CKmax $3183,8$ vs. $1890,5$, $P=0,058$; Selvester QRS skor $2,8$ vs. $2,2$, $P=0,12$) i većem procentualnom povećanju EDVI ($0,20$ vs. $0,097$, $P=0,089$), većem procentualnom povećanju ESVI ($0,15$ vs. $-0,065$, $P=0,027$) i većem remodelovanju leve komore ($47,1$ vs. $23,1\%$, $P=0,040$) i smanjenju LVEF ($0,022$ vs. $0,054\%$, $P=0,039$), mada na 4 meseca nije bilo razlike između u LVEF u grupi sa i bez akutne hiperglikemije. Ovi rezultati ukazuju da akutna hiperglikemija povećava mikrocirkulatornu rezistenciju, smanjuje reperfuziju miokarda, pokazuje tendenciju ka smanjenju veličine infarkta i povećava uestalost remodelovanja leve komore. U OACIS registru 25 bolnica u Japanu (The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) pokazana je povezanost aspiracije tromba sa akutnom hiperglikemijom i smrtnošću na 30 dana. Kod nedijabetičara ($N=2433$) sa akutnom hiperglikemijom ($N=231$) aspiracija tromba (najčešće korišćeni Rescue i Thrombuster aspiracioni kateteri) smanjuje 30-dnevni mortalitet ($4,9$ vs. $17,2\%$, $P=0,004$), a kod bolesnika bez akutne hiperglikemije aspiracija tromba nema uticaja na 30-dnevni mortalitet ($1,5$ vs. $1,9\%$)(147). Thrombuster aspiracioni kateter je u in vitro uslovima pokazao bolje karakteristike u odnosu na druge aspiracione katetere (148). Ipak, teško je proceniti da li se u ovom registru radi o rutinskoj ili selektivnoj aspiraciji tromba.

4.4.4 Angiografske karakteristike bolesnika se odnose na uestalost TIMI 0 ili 1 pre pPCI, posle postavljanja koronarne žice, TIMI posle aspiracije/predilatacije, završni TIMI, razvijenost kolaterala, uestalost LAD kao infarktne arterije, prisustvo i dužinu tromba, RVD i višesudovnu bolest. Uestalost TIMI 0 ili 1 pre pPCI u našoj studiji (78%) je bila slična kao u drugim studijama ($73-81\%$)(35,37,42,43), većom nego u dve studije (55 i 68%)(25,44) i manja nego u dve studije ($86-91\%$)(36,40). Koronarni protok TIMI 3 posle pPCI je zabeležen u $95,4\%$ bolesnika sa aspiracijom što je slično kao u drugim studijama ($89-92,6\%$)(35,41,42) i više nego u TAPAS studiji (86%)(25). U većini studija nije bilo razlike u uestalosti finalnog TIMI 3 između u grupe sa aspiracijom i grupe sa standardnom pPCI (25,35). U TASTE studiji koja je analizirala klinički ishod bolesnika, finalni TIMI 3 nije saopšten. Uestalost LAD kao infarktne arterije je bila u

našoj studiji (41,5%) slična kao u drugima studijama (42,9-44,7%)(25,38,41). Višesudovna bolest u našoj studiji (52,3%) je bila slično zastupljena kao u drugima studijama (51%)(42), ređe a u nekolicini studija (24-40%)(37,38,40), dok je u TAPAS studiji bila češća (66,2%)(25).

4.4.5 Proceduralne karakteristike bolesnika se odnose na uestalost direktne implantacije stenta, uestalost i tehniku predilatacije (dijametar, broj atmosfera, balon/RVD odnos), tehniku implantacije stenta (dijametar, dužina stenta i tip stenta, stent/RVD odnos, prosečan broj stentova po leziji) i uestalost postdilatacije. Uestalost predilatacije u našoj studiji u grupi sa aspiracijom je bila 12,3%. U drugima studijama uestalost predilatacije nije saopštena, uglavnom se navodi uestalost direktne implantacije stenta. U našoj studiji, predilatacija je urađena u 2 bolesnika nakon aspiracije, jer nije bila moguća direktna implantacija stenta.

Stent je implantiran u 93,8% bolesnika u grupi sa aspiracijom i u 96,8% bolesnika u grupi bez aspiracije tromba. U TAPAS studiji je stent implantiran u 92,3% bolesnika u grupi sa aspiracijom i u 92,0% bolesnika sa standardnom pPCI (25). Prosečan broj stentova implantiran po leziji (1,2), dijametar stenta (3,3 mm) i dužina stenta (21,3 mm) su bili slični kao u studiji sa OCT-om (1,2; 3,2 mm; 21,7 mm)(41). Direktna implantacija stenta je u našoj studiji znatno češća u grupi sa aspiracijom nego u grupi sa standardnom pPCI (90,2 vs. 37,7%, $P<0,001$). U nekim studijama nije bilo razlike u uestalosti direktne implantacije stenta (21 vs. 9%, $P=0,1$), a u nekim je razlika bila značajna kao u našoj studiji (95,1 vs. 5,3%, $P<0,0001$, odnosno 70 vs 24%, $P<0,001$)(39,42). U TAPAS studiji predilatacija je bila obavezna u kontrolnoj grupi, a u grupi sa aspiracijom direktna implantacija stenta je urađena u 55% bolesnika (25). U našoj studiji DES su implantirani u 11,5% bolesnika sa aspiracijom tromba i u 14,7% bolesnika bez aspiracije tromba. Uestalost DES u drugima studijama je bila od 55,7% do 57,9% do (38,39). Implantacija DES je bila obavezna prema protokolu u jednoj studiji (41). Samo u dve studije implantirani su isključivo metalni stentovi prema protokolu (43). Maksimalni pritisak pri implantaciji stenta u našoj studiji (14,2 atm) nije se razlikovao od maksimalnog pritiska u drugima studijama (13,6 atm)(40).

Postdilatacija je bila češća u dve studije nego u našoj studiji (22,9-31,0 vs. 9,2%)(40), dok je u jednoj studiji bila nešto ređe a 6,6%, bez razlike između grupa sa i bez aspiracije (39). U našoj studiji, postdilatacija je izvedena sa većiim pritiskom u grupi sa aspiracijom tromba (16,0 vs. 12,8 atm, $P=0,045$). U većini studija inhibitori GP IIb/IIIa receptora su dati češće nego u našoj studiji (100-50% vs. 29%)(35,42,44). U dve studije je davanje inhibitora GP IIb/IIIa receptora bilo

određeno protokolom studije 100% (42) odnosno 50,7% (35). Samo u jednoj studiji inhibitori GP IIb/IIIa receptora nisu dati ni u jednog bolesnika, prema protokolu studije (43).

4.5 Ograničenja studije

Studija je ograničena time što je monocentrična. Pitanje je koliko su rezultati jednog centra, koji ima usvojen određeni način rada u sali za kateterizacije, primenljivi i na druge centre. To se odnosi i na način manuelne aspiracije tromba. Ipak, protokolom studije je predviđeno da se aspiracije tromba izvodi uvek na sličan način, napred-nazad, brzinom 1-2 mm u sekundi, da se održava vakuum u špricu tokom izvlačenja aspiracionog katetera i da se napune najmanje 2 šprica krvlju odnosno da se aspiracija vrši sve dok ima tromba. Dakle, ako se na jednoj inserciji aspiracionog katetera ne dobije trombotični materijal, onda je aspiracija obustavljena. Ako se trombotični materijal ne dobije, a vidio se angiografski veliki trombus onda je bila indikovana aspiracija sa Eliminate3 od 7F.

Drugo ograničenje se odnosi na veliki procenat pregrupisavanja ("crossover") bolesnika. Deset (15,9%) bolesnika su iz grupe sa standardnom pPCI prešli u grupu sa aspiracijom tromba. Ovo pregrupisavanje bolesnika je bilo dozvoljeno protokolom studije, a razlog je bilo najčešće perzistiranje velikog tromba nakon predilatacije. U jednoj studiji (41), bio je sličan scenario: od 70 bolesnika koji su randomizacijom bili dodeljeni konvencionalnoj pPCI, operater se odlučio na aspiraciju tromba kod 7,1% (5) bolesnika, i to u svih pet slučajeva zbog veličine tromba (gradus 4-5)(41). Ako se uzme u obzir da OCT snimci nisu bili za analizu u nekoliko pacijenata, da je jedan povukao pristanak na učešće u studiji onda se dobija da je taj procenat bio i veći, 8,2% (5/61). U istoj studiji, kao i u našoj studiji, nijedan bolesnik nije prešao iz grupe sa aspiracijom u grupu sa konvencionalnom pPCI (41). U drugoj studiji (25), 10,8% bolesnika je prešlo iz grupe sa aspiracijom tromba u grupu sa standardnom pPCI i 3,6% iz grupe sa standardnom pPCI je prešlo aspiracijom tromba (od tih 18 bolesnika, 6 bolesnika nije ni imalo predilatciju balonom, nego su prvo imali aspiraciju tromba)(25). U studijama taj procenat pregrupisavanja je bio 1-6%, sličan u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba. U našoj studiji nijedan bolesnik iz grupe sa aspiracijom tromba nije preveden u grupu sa standardnom pPCI. U drugim studijama je taj procenat bio takođe mali. Može se reći da je jedan od razloga za odluku operatera da aspirira

veliki tromb nakon predilatacije bili i pozitivni rezultati TAPAS studije, prema kojima je aspiracija tromba bila udružena sa manjim mortalitetom na godinu dana.

Treće ograničenje se odnosi na sofisticiranost metode koja se koristi za određivanje IMR. Injenica da je metoda invazivna ograničava njenu primenu tokom perioda praćenja bolesnika. Ipak, najveće ograničenje metode je upravo ono što je njena prednost u odnosu na druge metode za procenu miokardne perfuzije, a to je osetljivost. Postoje velike razlike u vrednostima IMR: od 9 do 162 u grupi bez aspiracije tromba do 7,7 do 89,8 u grupi sa aspiracijom tromba. Ovako velike razlike u vrednostima IMR dolaze još više do izražaja u ovako relativno maloj grupi bolesnika. Zbog toga je SD od 33,8 u grupi sa konvencionalnom PPCI znatno iznad predviđene vrednosti od 20 U. Ovako velika standardna devijacija je pokazatelj neravnomerne raspodele vrednosti IMR, manji broj bolesnika je imao veoma male vrednosti IMR, i manji broj bolesnika je imao vrednosti preko 100 U. S druge strane pojava ovih velikih vrednosti IMR je i doprinela ponašanju srednje vrednosti IMR u grupi sa konvencionalnom PPCI u odnosu na grupu sa aspiracijom tromba. Da bi se prevazišao problem neravnomerne distribucije vrednosti IMR, urađena je logaritamska transformacija vrednosti IMR, i tek onda regresiona analiza na te logaritamski transformisane vrednosti IMR.

Zapažena je i intraoperatorska varijabilnost tri uzastopna merenja vremena prolaska fiziološkog rastvora od vrha gajding katetera do senzora za pritisak i temperaturu na vrhu koronarne žice. Ta intraoperatorska varijabilnost je izražena koeficijentom varijacije koji je u uslovima maksimalne hiperemije iznosio 6% kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, odnosno kod elektivnih bolesnika (29). U našoj studiji CV je iznosio 15% u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tako da nije uticao negativno na poređenje IMR između grupe sa aspiracijom i grupe bez aspiracije tromba.

Najzad, jedan od najvećih nedostataka studije je da je ona studija surogata, i zapravo se ne zna da li smanjenje IMR-a u grupi sa aspiracijom tromba ima kliničke implikacije zbog malog broja kliničkih događaja i da li zahteva promenu preporuka za lečenje STEMI bolesnika. Ipak, za razliku od velikih kliničkih studija, ona pruža uvid u status mikrocirkulacije u infarktnoj i neinfarktним arterijama kod STEMI bolesnika i uticaj aspiracije tromba na mikrocirkulaciju i perfuziju miokarda kod ovih bolesnika.

5. ZAKLJUČAK

Navode se zaključci vezani za primarni cilj i sekundarne ciljeve studije:

1. Primarni cilj studije je postignut. Rutinska manualna aspiracija tromba smanjuje vrednost indeksa mikrocirkulatorne rezistencije u odnosu na konvencionalnu primarnu PCI i na taj način povećava perfuziju miokarda kod bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI. Značajnost razlike je ograničena ako se koristi srednja vrednost IMR. Značajnost razlike je nešto veća ukoliko se IMR izražava kao srednja vrednost korigovanog IMR koji uzima u obzir i stepen kolateralne mikrocirkulacije odnosno kolateralne miokardne perfuzije.

2. Smanjenje IMR je svega 12.3% u grupi sa aspiracijom tromba tako da rutinska manualna aspiracija tromba nije nezavisni prediktor smanjenja indeksa miokardne rezistencije. Drugim rečima, rutinska manualna aspiracija tromba ne dovodi, sama po sebi, do smanjenja mikrocirkulatorne rezistencije i time povećanja miokardne perfuzije.

3. Ovako skromno smanjenje IMR je prilično i srazmerno skromnom razlikom u učestalosti remodelovanja leve komore koja je slična u incidenciji između ispitivanih grupa.

4. IMR je u infarktnoj teritoriji značajno veći u odnosu na susednu i kontralateralnu neinfarktnu teritoriju.

5. Vrednosti IMR između susedne i kontralateralne neinfarktne teritorije su slične u obe grupe ispitanika, sa i bez aspiracije tromba.

6. Postoji jasna tendencija da IMR ima manje vrednosti u neinfarktnoj susednoj i posebno kontralateralnoj neinfarktnoj regiji u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na standardnu pPCI.

7. Nezavisni prediktori povećanja IMR su uzrast, glikemija na prijemu, sistolni krvni pritisak pre pPCI i ukupna suma devijacija ST segmenta na 60 min od završetka pPCI.

8. Vrednosti kapilarnog “wedge” pritiska u infarktnoj teritoriji su slične u grupi sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.

9. Srednje vrednosti CFR u infarktnoj i neinfarktним arterijama su slične u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa standardnom pPCI.

10. U ukupnoj studijskoj populaciji, srednji CFR u infarktnoj arteriji je slične vrednosti kao i CFR u susednoj neinfarktnoj arteriji, ali je značajno niži od CFR u kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji. Nema razlike u CFR između susjedne i kontralateralne neinfarktne arterije.
11. Uestalost odsustva angiografski procenjenog miokardnog ispiranja (stepen 0 ili 1) je slična u obe grupe pacijenta, bez aspiracijom tromba i klasičnom pPCI.
12. Uestalost stepena 2 ili 3 miokardnog ispiranja je slična u obe grupe bolesnika.
13. Uestalost distalnih embolizacija je slična u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba.
14. Uestalost potpune rezolucije elevacije ST segmenta je slična u grupi sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.
15. Uestalost perzistentne ukupne devijacije ST segmenta je slična u grupi sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.
16. Elektrokardiografski procenjena veličina infarkta, na osnovu Selvester skora, je slična u grupi sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.
17. Enzimski procenjena veličina infarkta na osnovu vrednosti CK, CK max kao i AUC CK, je manja u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu bez aspiracije tromba.
18. U odnosu na vrednost TnI max, veličina infarkta u grupi sa aspiracijom je manja u odnosu na veličinu infarkta u grupi sa klasičnom pPCI.
19. U odnosu na vrednost CK-MB i AUC CK-MB, veličina infarkta u grupi sa aspiracijom tromba je slična kao i u grupi sa konvencionalnom pPCI.
20. Ehokardiografska analiza je pokazala da se ESVI ne menja tokom perioda ehokardiografskog praćenja od 4 meseca kod bolesnika u grupi sa aspiracijom tromba i u grupi bez aspiracije tromba u konvencionalnom pPCI.
21. ESVI je sličnih vrednosti nakon perioda ehokardiografskog praćenja od 4 meseca, kod bolesnika sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.

22. EDVI se zna ajno pove ava tokom perioda ehokardiografskog pra enja u obe grupe ispitanika, sa i bez aspiracije tromba.
23. EDVI je sli nih vrednosti nakon perioda ehokardiografskog pra enja od 4 meseca kod bolesnika sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.
24. Ejekciona frakcija leve komore se tokom perioda ehokardiografskog pra enja zna ajno pove ala u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba.
25. Ejekciona feakcija leve komore je sli nih vrednosti izme u bolesnika sa i bez aspiracije tromba, nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja.
26. Ejekciona frakcija leve komore se u grupi sa aspiracijom tromba relativno pove ala za 11%, a u grupi bez aspiracije tromba za 9% nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja. Nema razlike u veli ini procentualnog pove anja EF LK izme u grupe sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.
27. WMSI se zna ajno smanjio tokom perioda ehokardiografskog pra enja kod bolesnika sa aspiracijom tromba i kod bolesnika bez aspiracije tromba.
28. WMSI je sli nih vrednosti izme u bolesnika sa aspiracijom tromba i bez aspiracije tromba nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja.
29. WMSI se relativno smanjio tokom perioda ehokardiografskog pra enja za 8% u grupi sa aspiracijom tromba i za 4% u grupi bez aspiracije tromba. Nema razlike u veli ini procentualnog smanjenja WMSI nakon 4 meseca pra enja izme u grupa, sa aspiracijom i bez aspiracije tromba.
30. Volumenski indeks sferi nosti leve komore (CSIvol) se zna ajno pove ao tokom perioda ehokardiografskog pra enja u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije tromba.
31. CSIvol je sli nih vrednosti izme u bolesnika sa aspiracijom i bez aspiracije tromba nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja.
32. Volumenski indeks sferi nosti leve komore se smanjio u grupi sa aspiracijom tromba za 2% i u grupi sa konvencionalnom PPCI za 6% nakon 4 meseca ehokardiografskog pra enja.

33. U estalost remodelovanja leve komore i u estalost reverznog remodelovanja leve komore su slične njihove vrednosti u grupi sa aspiracijom tromba u poređenju na grupu bez aspiracije tromba, nakon 4 meseca ehokardiografskog praćenja.

34. Bolesnici sa akutnom hiperglikemijom imaju veći i IMR, IMRcorr, manji srednji MBG, manji CK max, trend ka većem Selvester skor, trend ka manjem smanjenju WMSI, trend ka većem povećanju CSIvol i značajno manju EF LK na račun većeg povećanja ESVI u odnosu na bolesnike bez akutne hiperglikemije.

35. Rutinska aspiracija tromba ima snažan trend ka smanjenju IMR i IMRcorr kod bolesnika sa akutnom hiperglikemijom.

36. Naša studijska populacija je po kliničkim parametrima (uzrast, dijabetes mellitus, ukupno vreme ishemije), elektrokardiografskim parametrima (ukupna ST devijacija), angiografskim parametrima (LAD kao infarktne arterije, višesudovna bolest, okluzija infarktne arterije pre pPCI), parametrima reperfuzije miokarda (MBG, rezolucija elevacije ST segmenta) i u estalosti svežeg tromba, slična sa populacijama u drugim studijama.

37. Histološka analiza je pokazala da je polovina naših bolesnika imala svež intrakoronarni trombus.

38. Na histološkoj analizi su videni procesi neoangiogeneze, kapilarni tubusi unutra tromba.

39. Na elektronskoj mikroskopiji su videne dendritske ćelije u različitim stadijumima aktivnosti i zrelosti.

40. SPECT je pokazao da je sigurnost miokarda u grupi sa aspiracijom slična kao i u grupi sa standardnom pPCI.

41. Glavni neželjeni srčani i moždani događaji, smrtni ishod, ponovni infarkt miokarda, infarkt mozga, hospitalizacija zbog srčane insuficijencij i revaskularizacija miokarda bilo PCI ili CABG, se javljaju sa sličnom učestalošću u grupi sa aspiracijom i u grupi bez aspiracije tromba nakon 12 meseci kliničkog praćenja.

42. Preživljavanje bez svih glavnih neželjenih srčanih i cerebralnih događaja je u grupi sa aspiracijom tromba veće nego u grupi sa standardnom pPCI na 12 meseci kliničkog praćenja.

6. LITERATURA:

1. Alfonso F, Virmani R. New morphological insights on coronary plaque rupture: bridging the gap from anatomy to clinical presentation? *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(1):83-6.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
3. 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(9351):13-20.
4. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2205-41.
5. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
6. van 't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Zwolle Myocardial infarction Study Group. Lancet*. 1997;350(9078):615-9.
7. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):305-12.

8. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(20):2332-6.
9. Heusch G, Schulz R, Haude M, Erbel R. Coronary microembolization. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2004;37(1):23-31.
10. Kawano H, Hayashida T, Ohtani H, Kanda M, Koide Y, Baba T, et al. Histopathological findings of the no-reflow phenomenon following coronary intervention for acute coronary syndrome. *International heart journal*. 2005;46(2):327-32.
11. Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002;106(13):1672-7.
12. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101(5):570-80.
13. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *The New England journal of medicine*. 1985;312(14):932-6.
14. 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(23):2302-6.
15. Henriques JP, Zijlstra F, de Boer MJ, van 't Hof AW, Gosselink AT, Dambrink JH, et al. The prognostic importance of heart failure and age in patients treated with primary angioplasty. *European journal of heart failure*. 2003;5(3):291-4.
16. Mabin TA, Holmes DR, Jr., Smith HC, Vlietstra RE, Bove AA, Reeder GS, et al. Intracoronary thrombus: role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5(2 Pt 1):198-202.
17. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in

patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(2):384-91.

18. Vollmer RT, Christenson RH, Reimer K, Ohman EM. Temporal creatine kinase curves in acute myocardial infarction. Implications of a good empiric fit with the log-normal function. *American journal of clinical pathology*. 1993;100(3):293-8.

19. Patti G, Barczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(15):1592-9.

20. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.

21. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(2):169-78.

22. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *European heart journal*. 2004;25(8):680-7.

23. Fearon WF, Shah M, Ng M, Brinton T, Wilson A, Tremmel JA, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(5):560-5.

24. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2008;358(6):557-67.

25. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):591-7.
26. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*: 2005;293(9):1063-72.
27. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107(25):3129-32.
28. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*. 2006;113(17):2054-61.
29. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 2004;110(15):2137-42.
30. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, Kienzle RP, Ferenc M, Werner K, et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation*. 2005;112(10):1462-9.
31. Haeck JD, Koch KT, Bilodeau L, Van der Schaaf RJ, Henriques JP, Vis MM, et al. Randomized comparison of primary percutaneous coronary intervention with combined proximal embolic protection and thrombus aspiration versus primary percutaneous coronary intervention alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the PREPARE (PRoximal Embolic Protection in Acute myocardial infarction and Resolution of ST-Elevation) study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2(10):934-43.
32. Lefevre T, Garcia E, Reimers B, Lang I, di Mario C, Colombo A, et al. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-

sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):246-52.

33. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, et al. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;93(8):1033-5.

34. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, Gandolfo C, Rodriguez Granillo AM, Valenti R, et al. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(16):1298-306.

35. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(17):1817-26.

36. De Carlo M, Aquaro GD, Palmieri C, Guerra E, Misuraca L, Giannini C, et al. A prospective randomized trial of thrombectomy versus no thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombus-rich lesions: MUSTELA (MULTidevice Thrombectomy in Acute ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(12):1223-30.

37. Liistro F, Grotti S, Angioli P, Falsini G, Ducci K, Baldassarre S, et al. Impact of thrombus aspiration on myocardial tissue reperfusion and left ventricular functional recovery and remodeling after primary angioplasty. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2009;2(5):376-83.

38. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):309-15.

39. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, De Persio G, Beraldi M, Tommasone T, et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2006;92(7):951-7.
40. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuffi AG, De Vita M, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):371-6.
41. Onuma Y, Thuesen L, van Geuns RJ, van der Ent M, Desch S, Fajadet J, et al. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST-elevation myocardial infarction: an optical frequency domain imaging study--TROFI trial. *European heart journal*. 2013;34(14):1050-60.
42. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, Gregori D, Delgado A, Salvade P, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8):1552-9.
43. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, Kawano S, Katsuki T, Kimura K, et al. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus REmoval) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2008;1(4):424-31.
44. Kaltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, Hansen HH, Terkelsen C, Maeng M, et al. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2006;114(1):40-7.
45. Svilaas T, van der Horst IC, Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS)--study design. *American heart journal*. 2006;151(3):597 e1- e7.
46. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kåregren

A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK; Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. TASTE Trial. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1587-97.

47. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA *et al*. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction – a TIMI 14 substudy. *Circulation* 103,2550–2554 (2001).

48. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, *et al*. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;4:76–82.

49. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, *et al*. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:287–91.

50. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.

51. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, *et al*. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:940–9.

52. Qiao JH, Fishbein MC. The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1138–42

53. Tanaka A, Shimada K, Namba M, *et al*. Relationship between longitudinal morphology of ruptured plaques and TIMI flow grade in acute coronary syndrome: a three-dimensional intravascular ultrasound imaging study. *Eur Heart J* 2008;29:38–44.

54. Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition.

55. Jernberg T, Johanson P, Held C, *et al*. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305:1677–84.

56. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted H-H, et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med.* 2011;155:361-7.
57. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109:1223-5.
58. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2010;304:763-71.
59. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation.* 2011;124:2512-21.
60. Armstrong PW, Boden WE. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2011;155:389-91.
61. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ.* 2009;338:b1807.
62. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996; 348:771-5.
63. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial: PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24:94-104.
64. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733-42.
65. Chakrabarti A, Krumholz HM, Wang Y, et al. Time-to-reperfusion in patients undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention in the U.S: an analysis of

2005 and 2006 data from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2442-3.

66. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2011;305:2540-7.

67. Krumholz HM, Herrin J, Miller LE, et al. Improvements in door-to-balloon time in the United States, 2005 to 2010. *Circulation.* 2011;124: 1038-45.

68. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1985-91.

69. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:692-703.

70. 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.

71. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371:1915-20.

72. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (Thrombectomy With Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:309-15.

73. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1817-26.
74. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:253-62.
75. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813-8
76. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393-402.
77. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001-15.
78. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-41.
79. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
80. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-66.

81. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised openlabel ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378:693-703.
82. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. Prognostic impact of staged versus “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:704-11.
83. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:22-31.
84. Ntalianis A, Sels J-W, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1274-81.
85. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
86. Firanesco CE, Martens EJ, Schonberger JPAM, et al. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel: a prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:856-62.
87. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672-84.
88. Kamikawa S, Iwasaki K, Yamamoto K, Kusachi S, Hina K, Hirohata S, Murakami M, Hirota M, Murakami T, Shiratori Y. Significant correlation of recruitable coronary collateral blood flow determined by coronary wedge pressure with ST-segment elevation during coronary occlusion. *Coron Artery Dis*. 2005 Jun;16(4):231-6.

- .
89. O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.
 90. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2005;366:1622-32.
 91. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124: 2458-73.
 92. 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;345:669-85.
 93. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: a report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J*. 1997;18:41-51.
 94. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
 95. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354:778.

96. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27:519-26.
97. Rao SV, O' Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:1200-6.
98. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007;116:2793-801.
99. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299:532-9. Erratum in: *JAMA*. 2008;299:2390.
100. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
101. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1438-46.
102. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.
103. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
104. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374:1967-74.

105. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al; Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999;340:409-17. Erratum in: *N Engl J Med.* 1999;340:1056.
106. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1477-88.
107. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007;28:1936-45.
108. Agostoni P, Biondi-Zoccai GGL, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:349-56.
109. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1409-20.
110. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP, et al. Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1882-93.
111. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124:e574-e651.
112. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;122:2736-44.

113. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:178-80.
114. Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97. 571.
115. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.
116. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011;124: 2458-73.
117. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2003;107:149-58.
118. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:2481-8.
119. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:1427-36.
120. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371:1915-20.
121. Urban P, Meier B, Finci L, de Bruyne B, Steffenino G, Rutishauser W. Coronary wedge pressure: a predictor of restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Sep;10(3):504-9.

122. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1817-26.
123. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (Thrombectomy With Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:309-15.
124. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29: 2989-3001.
125. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *AIMI Investigators. J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 18;48(2):244-52.
126. Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S, Stefenelli T, Syeda B, Maurer G, Glogar D, Siostrzonek P. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2355-60
127. Napodano M, Pasquetto G, Saccà S, Cernetti C, Scarabeo V, Pascotto P, Reimers B. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15;42(8):1395-402.
128. Lefèvre T, Garcia E, Reimers B, Lang I, di Mario C, Colombo A, Neumann FJ, Chavarri MV, Brunel P, Grube E, Thomas M, Glatt B, Ludwig J; X AMINE ST Investigators. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-

sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 19;46(2):246-52.

129. Vlaar PJ, Svilaas T, Vogelzang M, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Antonio RL, Jessurun GA, Tan E, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. A comparison of 2 thrombus aspiration devices with histopathological analysis of retrieved material in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Jun;1(3):258-64

130. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, Meeks B, Shestakovska O, Thabane L, Niemelä K, Steg PG, Bertrand OF, Rao SV, Avezum A, Cantor WJ, Pancholy SB, Moreno R, Gershlick A, Bhindi R, Welsh RC, Cheema AN, Lavi S, Rokoss M, Džavík V. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J.* 2014 Mar;167(3):315-321.

131. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Rittersma SZ, Li X, Ploegmakers HP, Henriques JP, van der Schaaf RJ, Baan J Jr, Vis MM, Meesterman MG, Piek JJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Histopathological features of aspirated thrombi after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2009 Jun 5;4(6):e5817.

132. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, Cayla G, Pena A, Brugier D, Barthelemy O, Montalescot G, Weisel JW. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 22;57(12):1359-67.

133. Dudek D, Mielecki W, Legutko J, et al. Percutaneous thrombectomy with the RESCUE system in acute myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2004;61:523–33.

134. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 Oct 29;106(18):2322-7.

135. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1533-42.

136. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi O, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to sixmonth mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30–6.
137. Emmanuel Lesaffre. Superiority, Equivalence, and Non-Inferiority Trials. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(2):150-4
138. Atsushi Yamamuro; Koichi Tamita; Shuichiro Kaji; Takeshi Kitai; Yutaka Furukawa; Junichi Yoshikawa. Abstract 16868: Impact of Primary Coronary Angioplasty Delay on Microvascular Obstruction as Assessed by Coronary Flow Velocity Measurements and Long-Term Cardiac Events in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2013; 128: A16868
139. Vogelzang, M., Vlaar, P. J., Svilaas, T., Amo, D., Nijsten, M. W.N., Zijlstra, F. (2009). Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from the TAPAS trial. *Eur Heart J* 30: 594-599).
140. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers FJ, 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 Cardiovasc Interv*. 2008 Aug;1(4):415-23.
141. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, Veldkamp R, Simoons ML, Granger C, Califf RM, Armstrong PW. Noninvasive assessment of speed and stability of infarct-related artery reperfusion: results of the GUSTO ST segment monitoring study. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jun;25(7):1552-7.
142. De Sutter J¹, Van de Wiele C, Gheeraert P, De Buyzere M, Gevaert S, Taeymans Y, Dierckx R, De Backer G, Clement D. The Selvester 32-point QRS score for evaluation of myocardial infarct size after primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1999 Jan 15;83(2):255-7, A5.
143. Y. V. Bobryshev and R. S. Lord, “Ultrastructural recognition of cells with dendritic cell morphology in human aortic intima. Contacting interactions of vascular dendritic cells in athero-

resistant and athero-prone areas of the normal aorta,” *Archives of Histology and Cytology*, vol. 58, no. 3, pp. 307–322, 1995.

144. A. Yilmaz, J. Weber, I. Cicha et al., “Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 1, pp. 70–80, 2006.

145. A. Yilmaz, M. Lochno, F. Traeg et al., “Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques,” *Atherosclerosis*, vol. 176, no. 1, pp. 101–110, 2004.

146. Carol A, Bernet M, Curós A, Rodríguez-Leor O, Serra J, Fernández-Nofrerías E, Mauri J, Bayes-Genís A. Thrombus age, clinical presentation, and reperfusion grade in myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 2014 May-Jun;23(3):126-30.

147. Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Matsumoto S, Hori M, Sato H; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in non-diabetic patients with acute hyperglycemia after acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2009 Jun;53(3):429-36.

148. Hara H, Nakamura M, Komatsu H, Ikeda N, Shinji H, Makino K, Itaya H, Yamamoto M, Itou N, Tsunoda T, Sugi K Comparison of the in vitro performance of 6 and 7 French aspiration catheters. *EuroIntervention*. 2007 Feb;2(4):487-92.

149. Soleimani S, Dubini G, Pennati G. Possible benefits of catheters with lateral holes in coronary thrombus aspiration: a computational study for different clot viscosities and vacuum pressures. *Artif Organs*. 2014 Oct;38(10):845-55.

150. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al.: Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535–43.

151. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. "Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses". *N. Engl. J. Med*. 334 (26): 1703–8.

7. SPISAK SKRA ENICA

ACC	Ameri ko kardiološko društvo
AHA	Ameri ko udruženje za srce
BMI	indeks telesne mase
BMS	metalni stent
CFR	rezerva koronarnog protoka
CI	interval poverenja
CSI	indeks sferi nosti leve komore
CSIVol	volumenski indeks sferi nosti leve komore
Cx	cirkumfleksna koronarna arterije
DBP	dijastolni krvni pritisak
DES	stenta sa lekom
EDV	enddijastolni volumen
EDVI	indeks enddijastalnog volumena
EHO	ehokardiografija
EKG	elektrokardiografija
ESV	endsistolni volumen
ESVI	indeks endsistolnog volumena
FFR	rezerva frakcionog protoka
IMR	indeks mikrocirkulatorne rezistencije
IMRcorr	IMR korigovan za vrednost srednjeg koronarnog „wedge“ pritiska

IRA	infarktna arterija
IVUS	intravaskularni ultrazvuk
LAD	leva prednjasilazna koronarna arterija
LMCA	glavno stablo leve koronarne arterije
LV EF	ejekciona frakcija leve komore
MACCE	glavni neželjeni srčani i cerebralni događaji
OCT	optička koherentna tomografija
PCI	perkutana koronarna angioplastika
pPCI	primarna perkutana koronarna angioplastika
RCA	desna koronarna arterija
RR	relativno smanjenje
RRR	relativno smanjenje rizika
SBP	sistolni krvni pritisak
SPECT	jednofotonska emisijska kompjuterizovana tomografija
SRS	zbirni skor u miru
STEMI	infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta
TCFA	fibroaterom sa tankom kapom
TIMI	„Tromboliza u infarktu miokarda“ studija
Tmn	srednje vreme prolaska
WMSI	indeks skora pokretljivosti zidova leve komore

9. BIOGRAFIJA

Dejan N.Orli je rođen u Beogradu, 1966. godine. Oženjen je i otac dva dečaka.

Osnovnu školu je završio u Beogradu sa odličnim uspehom. Srednju školu u Beogradu je završio sa diplomama Vuka Karadžića i Mike Alasa. Tokom srednje škole takmičio se na opštinskim i gradskim takmičenjima iz istorije, fizike i hemije.

Medicinski fakultet je upisao 1986. godine kao 18. na rang listi i završio u Beogradu sa prosečnom ocenom 9,64 1992. godine. Tokom studija u dva navrata je pohvaljivana za uspeh na studijama. Bio je demonstrator na predmetima Histologija sa embriologijom i Biohemija. Studentski rad "Metode za izolaciju endotelne ćelije krvno-moždane barijere in vitro", mentor akademik prof dr Bogdan Ćurić, je prezentovao na XXXVI kongresu studenata medicine i stomatologije SFRJ u Sarajevu 1991. godine.

Dobitnik je stipendije Republičkog fonda za nauku i umetnost za mlade talente Republike Srbije (1991-1992).

Poslediplomska karijera: Opšti lekarski staž za Klinički centar Srbije je završio u periodu 1992-1993. Stručni ispit položio sa odličnim uspehom (1993). Dobitnik stipendije Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije (1993-1994). Saradnik na projektu Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije "Eksperimentalna istraživanja u kardiovaskularnim bolestima", mentor Prof Krstić (1993-1994).

Volonter u Koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (1992-1994). Zaposlen na određeno radno vreme (do kraja specijalizacije) u Koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (1994-1998). Poslediplomske studije iz kardiologije "Intravenska primena metoprolola u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda", mentor Prof Dr Dejan Bošković (1994-1997).

Specijalizacija iz interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu: položen specijalistički ispit sa odličnim uspehom (1994-1998).

Kardiolog specijalista na Institutu za medicinu rada "Dr Dragomir Karajović" 1998-1999.

Zaposlen na neodređeno radno vreme u Sali za kateterizacije Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije (od 1999).

Magistrski rad "Novi prognostički parametri testa fizičkog opterećenja" (2008). Mentor akademik prof dr Miodrag Ostojić.

Organizacione aktivnosti: Sekretar u naučnom odboru 10-og kongresa Udruženja kardiologa Srbije (2000). Sekretar u naučnom odboru 13-og kongresa Udruženja kardiologa Jugoslavije, Novi Sad (2001). Faculty member in Organizational Committee, JIM 2003, Rome, Italy. član naučnog odbora 14-og kongresa kongresa Udruženja kardiologa Jugoslavije, Herceg Novi (2005). član naučnog odbora 15-og kongresa udruženja kardiologa Srbije, Beograd (2007). član organizacionog odbora, International Cardiology Workshop III: Complex Coronary Angioplasty up to Chronic Total Occlusions 2007: Clinically integrated Approach, April 11-14, Belgrade, Serbia (2005-2010).

Poslediplomske nastavne aktivnosti: Predavač po pozivu u Jugoslovenskoj školi ultrazvuka (Yugoslav Society for Application of Ultrasound in Medicine), "Intravaskularni ultrazvuk" (2000-2002).

Poslediplomske istraživačke aktivnosti: Nagrada za istraživački rad na 10-om kongresu Udruženja kardiologa Srbije (2000). Istraživač, SPICE studija, Klinika za kardiologiju, KCS, (2002). Istraživač, NOBORI studija, Klinika za kardiologiju, KCS, (2006-2007). Istraživač, PK X-stent studija, Klinika za kardiologiju, KCS, (2007-2008).

Međunarodna karijera: Fellowship in interventional cardiology, EMO Centro Cuore, Milano, Italija (September 22, 2002- September 27, 2003). Visiting physician, OLV Cardiovascular centrum, Aalst, Belgium (2008).

Predavač na sastancima u inostranstvu: Joint Interventional Meeting (JIM) Rim Italija (2003), Percutaneous Coronary Revascularizations (PCR) Pariz, Francuska (2003, 2009-14), Transcatheter therapeutics (TCT) Vašington, SAD (2003), American Heart Association, Orlando SAD (2003). Bio je istraživač OFFAR studije i počasni istraživač TAXUS II studije, 2003.

Najvažniji radovi su u oblasti stentova sa lekom objavljeni u najvažnijim kardiološkim časopisima Circulation i Journal of American College of Cardiology, 2003 i 2004. godine.

Recenzent za časopise *Images in Cardiovascular Medicine*, Leiden, Netherlands (2006-), *Journal of Interventional Cardiology* (2014-).

Istraživaču meunarodnim multicentričnim studijama: NOBORI CORE, NOBORI 2, ARMYDA MI, PROTEX, COMFORTABLE AMI, PARACHUTE, STREAM, TOTAL, TOTAL OCT, COMPLETE, CHART 2.

Objavio je do sada 35 radova indeksiranih u *Current Contents*-u, 1 poglavlje u knjizi stranog izdavača, preko 300 sažetaka na međunarodnim sastancima, preko 30 radova u celini u *Jugoslovenskim/Srpskim časopisima* i preko 150 sažetaka na domaćim sastancima. Citiran je preko 1300 puta.

Član komisije za odbranu diplomskog rada iz hematologije (predsednik komisije prof dr R. Janić) i radiologije (predsednik komisije doc dr J. Šaponjski).

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписанич

DEJAN ORLIC

Београд

Изјављујем

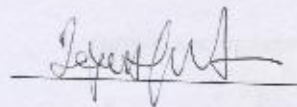
да је докторска дисертација под насловом

Рандомизована студија о физиолошким процесима аспиридне
тромба код пацијената са акутним инфарктом миокарда са
елевацијом ST сегмента лежећим примарном коронар-
ном интервенцијом

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да писам кришио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 23.3.2014.



Прилог 2

Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада

Име и презиме аутора DEJAN ORLIC

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада KLASIFIKACIONA ZAPOSRA O FIZIOLOŠKOJ PROCESI ^{ASPIRANT}

Ментор AKADEMIK PROF DR MIODRAG OSTOJIC ^{TRIMBZ}

Потписани DEJAN ORLIC

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 25.3.2014.

Dejan Orlic

Павле З.

Изјава о коришћењу

Општинском Универзитетској Библиотеци „Светозар Марковић“ да у дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

• КЛИНИЧКА ИСТОРИЈА STUDIA O FIZIOLOGIJSKOJ PROCESI ASPIRACIJE
ТРОМБА БОД БОЛЕСНИКА SA AKUTIM INFARKTOM MIKARDA SA
ЕСЕНЦИЈАМ SA СЕБАЦИЈАМ СЕБИЈА РИТИФИЦИЈАМ КОРДАЦИЈАМ
која је моје ауторско дело ИНТЕРВЈУСИЈАМ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном тилу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
- 6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду. 23.3.2014.

Потпис докторанда

