

UNIVERZITETU NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE



**EHOKARDIOGRAFSKI I ANGIOLOŠKI PREDIKTORI
REMODELOVANJA LEVE KOMORE NAKON
AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA PREDNJEG ZIDA**

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Robert Jung

Prof. dr Katica Pavlović

Kandidat:

dr Snežana Tadić

Novi Sad, 2016. godina

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Snežana Tadić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sc med. Robert Jung, kardiolog Prof. dr sc med. Katica Pavlović, kardiolog
Naslov rada: NR	Ehokardiografski i angiološki prediktori remodelovanja leve komore nakon akutnog infarkta miokarda prednjeg zida
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	9 poglavlja / 157 stranica / 6 slika / 61 tabela / 20 grafikona / 237 referenci / 2 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	remodelovanje komora; infarkt miokarda; angioplastika; funkcija leve komore; dijastola; sistola; srčana slabost; "no-reflow" fenomen; koronarna cirkulacija; mikrocirkulacija
UDK	616.127-005.8-089.168
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	nema

<p>Izvod: IZ</p>	<p>Cilj: Kod trećine bolesnika sa akutnim ST-eleviranim infarktom (STEMI) nakon primarne angioplastike (pPCI) razvije se post-infarktno remodelovanje leve komore (LK). Cilj istraživanja je nalaženje ranih prediktora post-infarktnog remodelovanja leve komore nakon akutnog STEMI i pPCI. Metodologija: Uključeno je 210 ispitanika sa prvim akutnim STEMI prednjeg zida, lečenih pPCI. Urađena je ehokardiografija u prva 24h, a zatim nakon 6 meseci, kada su ispitanici podeljeni u 2 grupe: ispitivanu sa remodelovanjem (n=55; 26%) i kontrolnu bez remodelovanja (n=155; 74%). Ispitanici su klinički praćeni godinu dana. Rezultati i diskusija: Multivarijantnom regresionom analizom, kao najsnažniji rani prediktori post-infarktnog remodelovanja izdvojili su se: postojanje "no reflow" fenomena nakon pPCI (OR=30.0 95% CI, p<0.0001), pojava dijastolne disfunkcije u prva 24h (OR=27.7 95% CI, p<0.0001), povećan dijametar leve pretkomore - LA (OR=5.0 95% CI, p=0,044) i srćana slabost na prijemu - Killip klasa 2-4 (OR=3.4 95% CI, p=0.003.). Univarijantnom regresionom analizom, snažni prediktori su neadekvatna rezolucija ST segmenta - STR (OR 2.0 95% CI, p=0.024) i zbirni indeks zidne pokretljivosti – WMSI ≥ 2 (OR 21.6 95% CI, p<0.0001). Totalno ishemijsko vreme nije imalo uticaja na post-infarktno remodelovanje (p=0.546). Tokom jednogodišnjeg praćenja ispitanici sa post-infarktnim remodelovanjem su imali znaćajno veću incidencu glavnih neželjenih kardioloških događaja: rehospitalizacija (61.8% vs 22.6%; p<0.0001) / najviše rehospitalizacija zbog srćane slabosti (40% vs 2.6%; p<0.0001), sa mortalitetom 5.5%/; reinfarkta (20% vs 7.1%; p=0.007); rekoronarografija (45.5% vs 18.1%; p<0.0001); revaskularizacija (30.9% vs 11%; p=0.001). Zaključak: Kod pacijenata sa akutnim STEMI prednjeg zida lećenih pPCI, pojava "no reflow" fenomena, dijastolne disfunkcije, povećana LA i srćana slabosti na prijemu su najjaći rani nezavisni prediktivni faktori za nastanak post-infarktnog remodelovanja. Znaćajni prediktori su i neadekvatna STR i WMSI ≥ 2. Pacijenti sa post-infarktnim remodelovanjem imaju veću incidencu glavnih neželjenih kardioloških događaja i mortaliteta.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>05.09.2011. godine</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Ćlanovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje /naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: prof. dr Jadranka Dejanović ćlan: prof. dr Anastazija Stojšić-Milosavljević ćlan: doc. dr Milovan Petrović ćlan: doc. dr Vladimir Ivanović ćlan: prof. dr Dimitra Kalimanovska-Oštrić</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Snežana Tadić, MD
Mentor: MN	Robert Jung, MD, PhD, Professor of Internal medicine Katica Pavlović, MD, PhD, Professor of Internal medicine
Title: TI	Echocardiographic and angiographic predictors of left ventricular remodeling after the acute anterior myocardial infarction
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous province of Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	6 chapters / 157 pages / 6 pictures / 61 tables/ 20 graphs / 237 references / 2 supplements
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Cardiology
Subject, Key words: SKW	Myocardial Infarction; Angioplasty; Ventricular Function, Left; Diastole; Systole; Heart Failure; No-Reflow Phenomenon; Coronary Circulation; Microcirculation
UC	616.127-005.8-089.168
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija

Note: N	None
Abstract: AB	<p>Objective: Patients with ST-elevated myocardial infarction (STEMI) treated by primary angioplasty (pPCI) will develop left ventricular (LV) remodeling in one third of the cases. The purpose of this study is to determine early predictors of LV remodeling after acute STEMI and pPCI. Methods: 210 patients with a first acute anterior STEMI treated by pPCI were included. All participants underwent echocardiography in the first 24hrs and again after 6 months, after which they were divided into two groups: remodeling (n=55; 26%) and non-remodeling (n=155; 74%). Results and discussion: The most powerful independent early predictors were: "no reflow" after pPCI (OR=30.0 95% CI, p<0.0001), diastolic dysfunction in the first 24hrs (OR=27.7 95% CI, p<0.0001), increased diameter of the left atrium - LA (OR=5.0 95% CI, p=0.044) and at admission Killip class 2-4 (OR=3.4 95% CI, p=0.003), by multivariant regression analysis. Also, strong predictors were incomplete ST-resolution - STR (OR 2.0 95% CI, p=0.024) and Wall motion score index - WMSI ≥ 2 (OR 21.6 95% CI, p<0.0001), by univariant regression analysis. Total ischaemic time had no influence on LV remodeling. The group with remodeling had more frequent major adverse cardiac events (MACE) during one year follow-up: re-hospitalisation (61.8% vs 22.6%; p<0.0001) / mostly re-hospitalisation due to heart failure (40% vs 2.6%; p<0.0001) and mortality 5.5%; reinfarction (20% vs 7.1%; p=0.007); recoronagraphy (45.5% vs 18.1%; p<0.0001); revascularisation (30.9% vs 11%; p=0.001). Conclusion: For the patients with a first acute anterior STEMI, treated by pPCI, development of "no reflow" after pPCI, diastolic dysfunction, increased LA and heart failure on admission are the most powerful early independent predictors for LV remodeling. Incomplete STR and WMSI≥ 2 are strong predictors too. Remodeling patients will have a more frequent incidence of MACE and mortality.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	5 th September 2011.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: prof. Jadranka Dejanović, MD, PhD member: prof. Anastazija Stojšić-Milosavljević, MD, PhD member: doc. Milovan Petrović, MD, PhD member: doc. Vladimir Ivanović, MD, PhD member: prof. Dimitra Kalimanovska-Oštrić, MD, PhD</p>

ZAHVALNICA

Zahvaljujem svom mentoru i učitelju, prof. dr Robertu Jungu, na ogromnoj energiji i posvećenosti, koji mi je otvorao nove vidike.

Zahvaljujem prof. dr Katici Pavlović na podršci.

Zahvaljujem prof. dr Jadranki Dejanović, koja mi je bila mentor i pravi učitelj u kliničkom radu i koja mi je ukazala na težinu i lepotu ove profesije.

Zahvaljujem svim zaposlenima na IKVBV, koji su svojim napornim svakodnevnim radom pomogli izradu doktorske disertacije, a posebno Kabinetu za ehokardiografiju i Kabinetu za invazivno hemodinamsko ispitivanje.

Od srca zahvaljujem mojim dragim prijateljicama i koleginicama: dr Aleksandri Ilić, dr Maji Stefanović, dr Dragani Grković i dr Snežani Stojić, bez kojih moj život nikada ne bi bio isti.

Veliko hvala prijateljima, koji su uvek bili uz mene.

Posvećeno

*mojim roditeljima i sestri Biljani,
njihovoj bezuslovnoj ljubavi i podršci
u svim mojim odlukama i traganjima.*

*Sestri Bibi,
koja to odozgo vidi sve...*

SADRŽAJ

I	UVOD.....	1
1.	Akutni infarkt miokarda.....	1
1.1.	Epidemiologija.....	1
1.2.	Faktori rizika.....	1
1.3.	Etiologija i patogeneza ateroskleroze.....	2
1.4.	Definicija i klasifikacija.....	6
1.5.	Dijagnostika.....	7
1.6.	Totalno ishemijsko vreme.....	16
1.7.	Ošamućeni i hibernirani miokard.....	17
1.8.	Tretman akutnog infarkta miokarda.....	18
1.9.	Komplikacije akutnog infarkta miokarda.....	23
2.	Ehokardiografija u dijagnostici akutnog infarkta miokarda.....	23
2.1.	Sistolna funkcija leve komore.....	24
2.2.	Zbirni indeks zidne pokretljivosti (WMSI).....	27
2.3.	Dijastolna funkcija leve komore.....	30
3.	Angiološki parametri primarne perkutane koronarne intervencije.....	36
3.1.	Lokalizacija i kompleksnost infarktne lezije.....	36
3.2.	TIMI protok i stepen miokardnog ispiranja (" <i>blush grade</i> ").....	36
3.3.	Mikrovaskularna opstrukcija (" <i>no-reflow</i> ").....	37
4.	Post-infarktno remodelovanje leve komore.....	38
4.1.	Patofiziologija i podela.....	39
4.2.	Primena ehokardiografije u dijagnostici.....	41
4.3.	Obrazloženje o potrebama istraživanja, naučna i društvena opravdanost.....	44
II	CILJ RADA.....	45
III	NULTA HIPOTEZA.....	45
IV	METODOLOGIJA RADA.....	46
1.	Koncepcija studije.....	46
2.	Kriterijumi za uključenje u studiju.....	47
3.	Kriterijumi za isključenje iz studije.....	47
4.	Trajanje studije, izbor i veličina uzorka i grupe ispitanika.....	48
5.	Analizirani podaci.....	49
6.	Ustanova u kojoj je urađeno istraživanje.....	53
7.	Osnovne metode statističke obrade podataka.....	53
V	REZULTATI.....	54
1.	Demografske karakteristike.....	54
2.	Faktori rizika i prethodna kardiološka terapija.....	55
3.	Totalno ishemijsko vreme.....	61
4.	Fizikalni nalaz.....	63
5.	Elektrokardiogram.....	67
6.	Laboratorijske analize.....	67
7.	Angiološki parametri.....	70
8.	Ehokardiografski parametri.....	76
9.	Multivarijantna analiza ispitivanih parametara.....	89

10.	Glavni neželjeni kardiološki događaji.....	91
11.	Ehokardiografski parametri nakon 6 meseci.....	92
VI	DISKUSIJA.....	95
1.	Demografski pokazatelji, faktori rizika i prethodna kardiološka terapija.....	96
2.	Fizikalni nalaz.....	101
3.	Totalno ishemijsko vreme i rezolucija ST segmenta.....	105
4.	Laboratorijske analize.....	110
5.	Angiološki prediktori.....	112
6.	Ehokardiografski prediktori.....	120
7.	Glavni neželjeni kardiološki događaji.....	137
VII	ZAKLJUČCI.....	140
VIII	LITERATURA.....	142
IX	PRILOZI.....	152
1.	Prilog 1. Lista skraćenica.....	152
2.	Prilog 2. Informisani pristanak za ispitanike.....	155

I UVOD

1. AKUTNI INFARKT MIOKARDA

1.1. Epidemiologija

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok smrti u svetu sa incidencom oko 30% ukupnog mortaliteta (1). Ovaj procenat varira zavisno od socijalno-ekonomskog razvoja, pa tako u nerazvijenim zemljama iznosi i do 80%. U okviru svih KVB, incidenca ishemijske bolesti srca (IBS) je značajna, te kao poseban entitet i dalje predstavlja vodeći uzrok smrti u svetu sa incidencom od 12,8% ukupnog svetskog mortaliteta (2). To znači da svaki šesti muškarac i svaka sedma žena u Evropi umire od infarkta miokarda. Prema izveštajima Evropskog i Američkog udruženja kardiologa (ESC- *European Society of Cardiology* i ACC/AHA- *American College of Cardiology/American Heart Association*), 40% svih hospitalizacija su akutni koronarni sindromi (AKS), a zastupljenost je sledeća: ST-elevirani infarkti miokarda (STEMI) 33%, ne ST-elevirani infarkti miokarda (NSTEMI) 44% i nestabilne angine pektoris (APNS) 23% (3). Trend je porasta oboljevanja od AKS. U SAD ukupan broj obolelih od IBS 2013. godine je bio 1,29 miliona, a proračuni su da će 2023. godine taj broj porasti na 1,47 miliona, sa godišnjom stopom porasta od 1,40% (4). Prema postojećim podacima, ukoliko bi se eradicirao mortalitet od IBS, prosečni period života bi se produžio za 2,4 godine kod muškaraca i 2,1 godinu kod žena (1,2).

Prema mnogim nacionalnim registrima evropskih zemalja i SAD, intrahospitalni mortalitet STEMI varira od 6-14%, dok je dugoročno praćenje mortaliteta u periodu od 6 meseci oko 12% (3,4). Jedan od najbolje vođenih registara, nacionalni registar Sjedinjenih Američkih Država utvrdio je da se stopa morbiditeta od STEMI smanjila, od 1998. do 2009. Godine, sa 121- na 77/100.000 stanovnika, dok se uporedo povećala stopa mortaliteta od NSTEMI (4). Za to je odgovorna veća primena reperfuzione terapije, u prvom redu primarne perkutane angioplastike (pPCI), savremenija antitrombotična terapija, kao i sekundarna prevencija.

Što se tiče Srbije, procentualno odgovara tendenciji oboljevanja ostalog dela Evrope (10). Veća incidenca je kod muškaraca i udeo raste sa godinama, a veći procenat mortaliteta od IBS je u Vojvodini i severnom delu Srbije (5). U Srbiji je STEMI češći u odnosu na NSTEMI i nestabilnu anginu pektoris (APNS). Bolesnici sa STEMI imaju veći hospitalni mortalitet (7%, u odnosu na 5% ostalih pacijenata sa AKS). Ukupni mortalitet je približno isti: 12-13% (5).

1.2. Faktori rizika

Faktori rizika predstavljaju one faktore koji predisponiraju određene osobe/populaciju da obole od IBS sa većom učestalošću, nego deo populacije koji nije izložen istim tim faktorima (6). Uobičajena je podela faktora rizika na fiksne ili nezavisne (godine, pol, hereditet) i modifikovane ili zavisne (pušenje, hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, gojaznost, smanjena fizička aktivnost, veća izloženost stresu).

Žene su zastupljene u oko 30% i to je snažan nezavisni prediktor (6). Pušenje je povezano sa 54% slučajeva, šećerna bolest sa 25%, gojaznost sa 20%, a nedostatak fizičke aktivnosti sa 7-12%. Još se nije dovoljno istražio stres kao faktor rizika, a spominje se i tip ličnosti, tj. tip ponašanja, kao mogući nezavisni faktor rizika (7). U novije faktore rizika se ubrajaju i visoko senzitivni C reaktivni protein (hsCRP), homocistein, lipoprotein zavisna fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) i opstruktivna *sleep-apnea*. Neke naredne studije će više ispitati ovu tematiku.

1.3. Etiologija i patogeneza ateroskleroze

Najčešći uzrok ishemijske bolesti srca je ateroskleroza srčanih arterija. Može se slobodno reći da je ishemijska bolest srca manifestacija ateroskleroze u srčanim arterijama, jer prema obdukcionalnoj stopi, incidenca aterosklerotske bolesti u IBS iznosi čak 90-95% (6,7). Osnovna karakteristika ateroskleroze jeste stvaranje fibroznog plaka i nagomilavanje „štetnih produkata” - kalcijumskih depozita, masnih kapljica i ćelija inflamacije ispod glatke površine krvnog suda, što dovodi do postepenog suženja lumena. Stenoza koronarnih arterija od 50-75% je granično signifikantna, dok je preko 75% signifikantna. U signifikantnoj stenozu smanjen je odnos potrebe miokarda i potražnje (kiseonika i energije), što se klinički ispoljava anginom pektoris i akutnim koronarnim sindromom (8).

Tromboza je pridodat faktor na aterosklerotski proces, koji najčešće dovodi do značajnijeg suženja lumena krvnog suda ili do okluzije (potpunog zatvaranja lumena) koronarnih arterija (6). U većini slučajeva se javlja usled pucanja (erozije, fisure, rupture) vulnerabilnog aterosklerotskog plaka i oslobađanja trombogenog materijala (u prvom redu tromboksana A2), koji dalje dovodi do agregacije trombocita i pojave tromboze. Ove supstance imaju i vazokonstriktorno dejstvo. Sve pomenuto stvara kritične stenozu lumena epikardijalnih koronarnih arterija: 75-99%, kada se iscrpljuju sve mogućnosti za kompenzaciju srčane cirkulacije (9). Potpuno zapušanje srčanih arterija (100%), tj. okluzija lumena koronarki, predstavlja akutni infarkt miokarda (AIM).

Zastoj protoka krvi kroz srčane arterije pokreće ishemijsku kaskadu. Aktiviraju se anaerobni procesi za dobijanje energije (proizvodnju glukoze), što vodi stvaranju mlečne kiseline (laktata), koja stvara regionalnu acidozu. Smanjeno snabdevanje kiseonikom i pojava acidoze, smanjuju kontraktilnost srčanog mišića i povećavaju pritisak u njemu (9). Takođe, dolazi i do aktivacije simpatikusa, koji izaziva povećanje perifernog otpora (pritiska krvi), ubrzanje srčane frekvence i povećanje snage, čime potrebe srca za kiseonikom dodatno rastu. Usled pomenutih uzroka, pojedine srčane ćelije i delovi miokarda povratno ispadaju iz funkcije (uspavani miokard, engl. *hibernating myocardium*), a ako ishemijska potraja duže, javlja se i izumiranje srčanih ćelija (ireverzibilni proces), što se manifestuje kod AIM (10).

Spazam koronarnih arterija može biti etiološki faktor ishemijske bolesti srca. Tada se javljaju simptomi koronarne bolesti, koja je u literaturi poznata kao Prinzmetalova angina.

Retki uzroci koronarne bolesti srca su: embolije (tromboembolije, embolije izazvane endokarditisom), vaskulitisi (nodozni panarteritis, Takajashi arteritis, Kawasaki

sindrom, sifilis itd.), kolagene sistemske bolesti (imunološke etiologije), metaboličke bolesti, mikrovaskularne bolesti, razne anomalije krvnih sudova (aneurizme, anatomske varijeteti), traume i kompresije okolnih struktura na epikardijalne arterije (6,7). Disekcija aorte u ushodnom delu aorte, takođe može dovesti do zatvaranja pravog lumena krvnih sudova srca.

Patogeneza ateroskleroze

Histološki gledano, arterije se sastoje iz tri koncentrična sloja: intime, medije i adventicije. Intima je obično veoma tanka, a granicu intime prema lumenu čini sloj endotela, jednoćelijskog omotača, koji ima neobična biohemijska svojstva i taj sloj je u direktnom kontaktu sa krvi. Ovaj sloj endotela je, ustvari, organ koji je uključen u sistemske vaskularnu regulaciju. Stvara azot monoksid (NO), koji ima antitrombotično, antiproliferativno i vazodilatatorno dejstvo. Normalne endotelne ćelije su sposobne da proizvode i endotelin, snažan vazokonstriktor i promotogen, kao i vazodilatator prostaciklin (11). Na površini endotela se nalazi i veliki broj receptora, uključujući i one za lipoproteine male gustine (LDL). U intimi se nalazi i jedan do dva sloja glatkih mišićnih ćelija, koje su veoma sklone aterosklerozi i tzv. adaptivnom zadebljanju intime.

Ateroskleroza kao proces, najpre dovodi do patoloških promena u intimi, a potom i reaktivnih promena u tuniki mediji i adventiciji. Generalno, ishrana zida krvnog suda se odvija difuzijom kiseonika, delom preko intime i subintime, a kod većih krvnih sudova putem vasa vasorum, koji ishranjuju mediju i adventiciju (11). Koronarne arterije se ishranjuju najvećim delom preko vasa vasorum, a u manjem procentu (oko 16%) preko glavnog lumena. Predkliničke studije su pokazale da iniciranje ateroskleroze započinje preko vasa vasorum: povećanim protokom kroz njih i nagomilavanjem raznih čestica, dovodeći time do rasta plaka (12).

Prediktorna mesta za nastanak aterosklerotskih plakova su abdominalna aorta, koronarne arterije, femoro-poplitealne arterije, unutrašnje karotidne arterije i vertebro-bazilarni sliv. Nasuprot tome, mamilarne i radijalne arterije su retko podložne aterosklerozi, te se upravo zato u kardiohirurškim intervencijama najčešće izvode mamilarno-koronarna premoštavanja. Jedan od razloga za regionalnu sklonost aterosklerozi kod arterijskog grananja i bifurkacija jeste konstantni hemodinamski stres, usled bržeg i često turbulentnog protoka krvi, ali svakako i u različita svojstva vasa vasorum (12). Takođe, i lokalne razlike, usled genske ekspresije i inflamatorne reakcije, mogu uticati na koncentraciju faktora rasta i adheziju molekula.

Prva patološka promena u procesu ateroskleroze predstavlja zadebljanje subendotelijalne intime. Glatke mišićne ćelije u ovom slučaju menjaju svoj fenotip, u odnosu na glatke mišićne ćelije medije. Prva inflamatorna reakcija endotela jeste *endotelna aktivacija*, koja dalje dovodi do povećanja LDL holesterola (11). Naime, LDL holesterol se normalno vezuje za receptore na intimi, prelazi u mediju i na kraju u adventiciju, vasa vasorum ili limfatike. Povišen nivo LDL holesterola se nagomilava u subintimi i vezuje se za proteoglikane ekstracelularnog matriksa. Ovaj proces je posredovan preko apolipoproteina B (12). Cirkulišući LDL holesterol odoleva oksidaciji, ali LDL holesterol vezan za proteoglikane je izložen oksidativnim enzimima. Oksidativni produkti LDL

holesterola u subintimi su pro-inflamatorni i oni pokreću inflamatornu kaskadu endotela i subintime. Aktivacija endotela i gustina LDL receptora na njemu se može povećati oštećenjem protoka krvi (npr. arterijskom hipertenzijom), pušenjem i hiper-homocisteinemijom (10,12). Upravo oni su poznati faktori rizika za aterosklerozu, tj. IBS.

Oštećene endotelne ćelije stvaraju adhezivne molekule, tipa vaskularnog ćelijskog adhezivnog molekula 1 (VCAM-1) i hemokina, kao što su hemo-adhezivni protein 1 (MCP-1), i time se započinje kritična tačka u vezivanju cirkulišućih monocita za endotel (13). Isti ti monociti se u subintimi diferenciraju u makrofage. Makrofazi dalje sakupljaju oksidovane čestice LDL holesterola, sve do nivoa da se akumulirani holesterol može uočiti u citoplazmi. To su tzv. „masne ćelije“ (u engl.literaturi poznate kao "*foam cell*") i najčešći su prizor u ranoj fazi stvaranja aterosklerotskog plaka (11). U ovim prvim fazama, masne ćelije imaju sposobnost da transportuju holesterol nazad do površine endotela, da bi se vezao za cirkulišući lipoprotein visoke gustine (HDL), koji će ga na ovaj način transportovati do jetre i ovo se naziva „reverzibilni transport holesterola“. Međutim, ukoliko su stimulusi aterogeneze pojačani, masne ćelije se nagomilavaju u subintimi, gde dolazi do njihove apoptoze i daljeg nagomilavanja u ekstracelularni deo subintime, koji stvara acelularni sloj lipida. Ne treba zaboraviti da se kod ovako pojačanog aterosklerotskog signala povećeva i broj LDL receptora na endotelu, što opet dalje dovodi do povećanja masnog sloja i rasta aterosklerotskog plaka (11). U ovom procesu se aktiviraju i proteinaze u matriksu, koje destruišu membrane i povećavaju proliferaciju i angiogenezu na mediju i adventiciju (13).

U aterosklerotskom procesu dolazi do aktivacije fibroblasta adventicije, najčešće usled oštećenja intime ili adventicije, ali i usled delovanja proteinaza, citokina i faktora rasta: trombocitnog faktora rasta (PDGF), bazičnog fibroblastnog faktora rasta (bFGF), beta transformišućeg faktora rasta (TGF- β) i plazmina (8). Ovde je posebno važan TGF- β , koji ima uticaj na sintezu ili inhibiciju drugih faktora rasta. U mediji, fibroblasti stupaju u reakciju sa ćelijama glatkih mišića. Apoptoza, proliferacija ćelija i fenotipske alteracije u ćelijama glatkih mišića medije su kontrolisane od strane faktora rasta matriksa, citokina, proteinaza, tkivnih inhibitora i oksigenisanog LDL holesterola (11). Istovremeno sa ovim procesima, dolazi i do zadebljanja adventicije, koja primorava vasa vasorum na brži rast plaka.

U ovakvom aterosklerotskom plaku nalazi se i veliki broj proinflamatornih citokina, endotoksina i proteina vezanih za aktivirane makrofage (15). Dolazi do regrutovanja T-ćelija tipa CD4+, a interakcija između makrofaga, CD4+ ćelija i ćelija glatkih mišića krvnog suda rezultira u povećanju tumor-nekrotičnog faktora (TNF), interleukina-1 (IL-1) i interferona- γ (IF- γ). Aktivirane T ćelije i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), dalje dovode do pojačane angiogeneze, tj. do povećane proliferacije vasa vasorum. Ovo je čuvena veza CD4+ ćelija i neoangiogeneze.

Kalcifikacija koronarnih arterija nastaje u ekstracelularnom matriksu, tj.u kolagenu i ne-kolagenom delu organskog matriksa. Proces je kontrolisan dejstvom osteopontina, koji nastaje od strane makrofaga intime, ali i iz glatkih mišićnih ćelija i adventicije (14). Uzrok kalcifikacije može

da bude i krvarenje unutar plaka. Uglavnom, povećano nagomilavanje kalcijuma je karakteristično za manje vaskularizovane plakove i plakove sa manjom koncentracijom lipida.

Ni u današnje vreme nisu potpuno razjašnjeni razlozi zbog kojih od asimptomatičnog fibro-ateromskog plaka dolazi do razvoja tanke fibrozne kape i nekrotične, lipidima bogate srži, visoko rizične za rupturu. Novija istraživanja navode ulogu vasa vasorum i neovaskularizaciju kao mogući uzrok (10,14,15). Ove studije naglašavaju značaj velike proliferacije vasa vasorum sa adventicije u unutrašnjost plaka. U tom delu se zapaža i velika koncentracija ekstravaskularnih makrofaga, T-limfocita i eritrocita. Postoji jasna linearna korelacija broja vasa vasorum i veličine plaka, kao i debljine krvnog suda i gustine vasa vasorum, ali i korelacija gustine vasa vasorum i inflamatornog infiltrata (15). U rupturiranom ili nestabilnom plaku, nekrotično jezgro obuhvata 30 -50% celokupne površine plaka, dok kod stabilnih plakova taj procenat je oko 20% (10,14). Dakle, povećanje nekroze unutar jezgra dovodi do učestalije rupture plaka.

Kako se aterosklerotski plak uvećava, dolazi do hipoksije u njemu, povećane inflamatorne kaskade, neovaskularizacije, a sve to zajedno dovodi do povećanja volumena plaka (10). Unutar nestabilnih plakova česta su i krvarenja, upravo usled neovaskularizacije i nesavršene građe novih vasa vasorum, koji propuštaju eritrocite mimo krvnog suda, tj u sam plak (15).

Sa povećanjem lipida u jezgru plaka i nagomilavanjem makrofaga, posebno na delovima plaka koji se graniče sa lumenom krvnog suda, rizik od ruptore fibrozne kape i izlaganja trombogenim komponentama plaka je povećana (11). Precizno urađenim merenjima, utvrđeno je da debljina fibrozne kape < 65mm i prisustvo >25 makrofaga na jednom mikroskopskom polju (na dijametru od 0,3 mm), predstavlja snažan riziko-faktor za rupturu. Serijom angiografija i obdukcioni nalaza, potvrđena je veća vulnerabilnost plakova na umerenim stenotičnim lezijama, nego na stenozama većeg stepena, što se i objašnjava većim fizičkim pritiskom na plak (10).

Ruptura ili površna erozija plaka, izlaže cirkulaciju trombogenim stimulusima, dovodeći do adhezije trombocita i formiranja jednoslojnog tromba, sastavljenog od trombocita vezanih za kolagen, za koji je vezan i von Willebrandov faktor (11). Trombocitni fosfolipidi aktiviraju faktore koagulacije u krvi, te dolazi do novog vezivanja trombocita i uvećanja trombotične mase. U ovom procesu učestvuju fibrinogen i glikoproteini IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) trombocita, što je značajno u terapiji inhibitorima GP IIb/IIIa tokom interventne procedure (16). Endogeni inhibitori, koji balansiraju u nastajanju i propagaciji tromba, obuhvataju fibrinolitički sistem, antitrombin III, protein C i S i tkivni faktor inhibicije. Kod oštećenja površine krvnog suda, trombin i eritrociti se ugrađuju u tromb tek nakon totalne okluzije trombocitima. Sam proces okluzije je dinamičan, tokom kojeg se smenjuju ciklusi skoro potpune okluzije, distalne embolizacije nakupinama trombocita putem toka krvi, kao i preoblikovanja tromba na mestu ruptore plaka. Kliničke manifestacije su raznolike, variraju od iznenadne srčane smrti do ventrikularnih aritmija, bradiaritmija, akutne srčane slabosti i AKS (12). Kod jedne četvrtine pacijenata, ovi simptomi mogu proći neprimećeno i to je takozvani klinički oblik asimptomatske ishemije ("*silent ischaemia*"). Kod duboke povrede arterije ili fisure, trombogeni stimulus je mnogo jači, usled

prisustva lipidne srži plaka (većeg prisustva tkivnog faktora) i tada obično dolazi do razvoja okluzivnog tromba (10,13).

1.4. Definicija i klasifikacija

IBS se definiše kao redukcija koronarnog protoka, usled čega dolazi do pojave ishemije srčanog mišića, koji se manifestuje kroz kliničku sliku koronarne bolesti. U svetskoj literaturi je uobičajen naziv "*Coronary Artery Disease*", što bi u prevodu značilo bolest koronarnih arterija (6). Obično se IBS deli na stabilnu i nestabilnu koronarnu bolest. Nestabilna IBS se definiše kao akutni koronarni sindrom (AKS). Poznate su i druge kliničke manifestacije IBS: nema ili "*silent*" ishemija, srčana slabost, iznenadna srčana smrt, poremećaji srčanog ritma i provođenja (9).

Po definiciji AKS predstavlja stanje smanjenog koronarnog protoka, koji dalje smanjuje normalan rad srčanog mišića ili uzrokuje njegovu smrt (17). Klinički se prezentuje akutnim anginoznim bolom (bolom u grudima), a zavisno od elektrokardiografskog nalaza i biomarkera nekroze miokarda (kardiospecifičnih enzima), AKS se može manifestovati kao:

1. ST-elevirani infarkt miokarda (STEMI)-bolesnici sa perzistentnom ST elevacijom (koja traje duže od 20 minuta) i povišenim markerima nekroze miokarda (30% svih AKS).
2. Ne-ST elevirani infarkt miokarda (NSTEMI)-bolesnici sa EKG znacima ishemije (sve osim ST elevacije: ST denivelacija i/ili promene T talasa) i povišeni markeri nekroze miokarda (25% svih AKS).
3. Nestabilna angina pectoris- bolesnici sa bolom u grudima, EKG znacima ishemije, a markeri nekroze miokarda su u rangu normalnih vrednosti (38% svih AKS).

Prema trećoj univerzalnoj definiciji, revidiranoj 2012. godine od strane Evropskog i Američkog udruženja kardiologa i Svetske zdravstvene organizacije (*ESC/ACCF/AHA/WHF*), termin akutnog infarkta miokarda znači prisustvo nekroze miokarda i kliničkih manifestacija akutne ishemije miokarda (18). Definišu ga sledeći kriterijumi:

1. Nalaz porasta i/ili pada vrednosti srčanih biomarkera (preferira se troponin) za najmanje jednu vrednost iznad devedest devetog percentila od gornje vrednosti referentnog opsega, kao i najmanje jedan od sledećih kriterijuma:
 - simptomi ishemije
 - novonastali EKG znaci ishemije (promene ST segmenta i/ili T talasa, ili novonastali kompletni blok leve grane Hisovog snopa)
 - razvoj patološkog Q zupca u EKG-u
 - dokaz novonastalog gubitka vijabilnog miokarda ili regionalnog ispada segmentne kinetike nekom od neivnazivnih metoda („imidžing" metoda)
2. Iznenadna srčana smrt udružena sa simptomima koji sugerišu za ishemiju miokarda i novonastalim EKG promenama u smislu ishemije ili novonastalog kompletnog bloka leve grane Hisovog snopa. Smrtni ishod je nastao pre no što su srčani biomarkeri

- izvađeni ili pre njihovog prispeća, a same vrednosti biomarkera za nekrozu miokarda su povišene.
3. Periproceduralni AIM, povezan sa perkutanom koronarnom intervencijom, se definiše kao petostruki porast vrednosti troponina (devedeset devetog percentila) kod pacijenata sa normalnim nalazom troponina u krvi pre intervencije, ili kao porast vrednosti troponina za 20% iznad bazalnih vrednosti. Proceduru mora pratiti i pojava simptoma ishemije ili novonastali EKG znaci ishemije ili angiološki nalaz koji ukazuje na proceduralnu komplikaciju ili dokaz novonastalog gubitka vijabilnog miokarda/ regionalnog ispada segmentne kinetike nekom od neinvazivnih metoda.
 4. AIM kod tromboze stenta na nalazu koronarografije ili obdukcije, udružen sa ishemijom miokarda i pojavom porasta i/ili pada biomarkera nekroze miokarda (bar za jednu vrednost iznad bazalne).
 5. Periproceduralni AIM kod aorto-koronarnog bypass-a u pacijenata sa normalnim nalazom troponina u krvi pre intervencije, ali sa desetostrukim porastom biomarkera nekroze miokarda nakon intervencije (devedeset devetog percentila). Intervenciju mora pratiti i novi patološki Q zubac ili novonastali kompletni blok leve grane Hisovog snopa ili angiografski dokumentovana novonastala okluzija grafta ili dokaz novonastalog gubitka vijabilnog miokarda/ regionalnog ispada segmentne kinetike nekom od neinvazivnih metoda.

AKUTNI ST-ELEVIRANI INFARKT MIOKARDA (STEMI)

Incidenca STEMI u odnosu na akutni koronarni sindrom iznosi od 25-40% (3,4).

STEMI je klinički sindrom definisan karakterističnim simptomima ishemije miokarda, udruženim sa perzistentnom elevacijom ST segmenta u EKG-u koja traje duže od 20 minuta i porastom biohumoralnih markera nekroze miokarda.

Prema univerzalnoj definiciji Evropskog i Američkog udruženja kardiologa / Svetskoj srčanoj federaciji za sprovođenje vodiča (*ESC/ACCF/AHA/World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction*), kriterijumi za dijagnozu akutnog STEMI obuhvataju sledeće: novonastala ST elevacija u najmanje 2 odvoda ≥ 2 mm (0,2mV) ili 1,5mm (0,15mV) kod žena, ili novonastali kompletni blok leve grane Hisovog snopa, ili novonastali patološki Q zubac (18, 19, 20).

1.5. DIJAGNOSTIKA

Anamaneza i klinički nalaz

Jedan od vodećih dijagnostičkih parametara AIM je bol u grudima, tzv. anginozni bol, koji ima intenzitet, trajanje, karakter, propagaciju i percipitirajući faktor. Anginozni bol se karakteriše kao izuzetno jak bol u sredogruđu, koji ima karakter pečenja, stezanja, pritiska, čupanja i slično.

Obično je provociran nekim težim fizičkim naporom (zimi čišćenjem snega, guranjem auta, trčanjem), a može biti izazvan i nekom stresnom situacijom. Najčešće se javlja ujutru, kada je nivo kateholamina najveći (21). Može da traje od nekoliko minuta do nekoliko sati, pa i dana, što se pokazalo kao jako bitan faktor kod terapijske interventne procedure, ali i dalje prognoze bolesnika (o čemu će kasnije biti više reči). Intenzitet bola je izuzetno jak, sa intervalima poboljšanja i pogoršanja. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i polineuropatijom, bol ne mora da bude tako intenzivan (22). Pacijenti koji dolaze sa akutnim infarktom miokarda su najčešće obliveni hladnim znojem, bleđi i imaju osećaj opšte slabosti i malaksalosti. Propagacija anginoznog bola je povezana sa lokalizacijom. Pa tako, kod infarkta koji su vezani za levi koronarni sistem, propagacija ide u obe ruke, češće levu i to nadlakticu. Može da se propagira u vrat i donju vilicu. Inferiorni infarkti, zbog dijafragmalne lokalizacije, najčešće su praćeni osećajem mučnine i bolom u epigastrijumu, što zapravo pravi velike diferencijalno dijagnostičke probleme sa gastro-intestinalnom patologijom.

Kod 30% pacijenata sa AIM, simptomi su atipični: gušenje, osećaj lupanje i preskakanja srca, krize svesti. Ove tegobe su povezane sa komplikacijama AIM: akutnom srčanom slabošću, poremećajima srčanog ritma i provođenja, stanjem šoka (9).

U urgentnim službama i jedinicama intenzivne nege, pacijenti sa AIM imaju tipične znake: uznemireni su, sa bolnim izrazom na licu, bleđi, orošeni hladnim znojem. Kod izražene akutne srčane slabosti ili stanja kardiogenog šoka, mogu da se jave i znaci periferne cijanoze (20). Vrlo često, prisutna je tahikardija i arterijska hipertenzija, kao posledica kompenzatornog mehanizma malog minutnog volumena i nadražaja simpatikusa. Usled oštećenja srčanog mišića i provodnog sistema, mogu da se jave i poremećaji srčanog ritma i provođenja (19). Kod AIM inferiorne lokalizacije, često se javlja hipotenzija i bradikardija, usled, ne tako retko, udruženog infarkta desne komore, nadražaja parasimpatikusa ili oštećenja provodnog sistema. Vrlo često, prateći element AIM donjeg zida je razvoj tranzitornog atrioventrikularnog bloka visokog stepena, sa krizama svesti. Kod AIM inferiornog zida i ishemijske papilarnog mišića, može da bude prisutan i sistolni šum na vrhu, kao posledica ishemijske mitralne regurgitacije. Kod težeg oblika akutne ishemijske mitralne regurgitacije vidljivi su znaci srčane slabosti, pa čak i šoka (22). Od ostalih auskultatornih fenomena, mogu biti prisutni treći i četvrti srčani ton, znaci perikardnog trenja, oslabljeni srčani tonovi i slično.

Srčana slabost je čest prateći znak AIM i kao takva ima svoje karakteristične znake: dispneju, tahipneju, ortopneju i tahikardiju. Gradacija srčane slabosti je najčešće proporcionalna veličini ishemičnog područja miokarda (21). Manji procenat ishemičnog miokarda, najčešće dovodi samo do poremećaja dijastolne funkcije leve komore, dok kod zahvaćenosti $\geq 15\%$ miokarda leve komore, već dolazi do povećanja end-dijastolnog volumena i pada u istisnoj frakciji leve komore. Akutna srčana slabost može da se razvije kada infarktna zona obuhvata oko 30% mišićne mase, a već preko 40-50% zahvaćenosti infarktom leve komore, može da se razvije i kardiogeni šok (19,20).

U svetu je opšte priznata kanadska klasifikacija Killip klasom, kao kliničkim entitetom ishemijske srčane slabosti (23):

- I stepen (učestalost 27-38%): nema znakova srčane slabosti. Prognoza je najbolja, a mortalitet je oko 6%.
- II stepen (učestalost 32-44%): kasno-inspirijumski pukoti su prisutni do polovine projekcije plućnih polja. Prisutan je III srčani ton (S3) i povišen jugularni venski puls (JVP). Mortalitet je oko 17%.
- III stepen (učestalost 6,6-14%): klinički nalaz edema pluća; kasno-inspirijumski pukoti prisutni u više od polovine projekcije plućnih polja. Mortalitet je oko 38%.
- IV stepen (učestalost oko 14-24%): klinički nalaz kardiogenog šoka. Prognoza je najlošija, sa mortalitetom oko 81%.

Elektrokardiografski nalaz

U inicijalnoj dijagnostičkoj proceduri, u Urgentnim jedinicama i u jedinicama intenzivne nege, kod bolesnika sa sumnjom na AIM, od izuzetne važnosti je da se odmah uradi EKG, kako bi se što brže dijagnostikovao AIM, a kod STEMI skratilo vreme do reperfuzione terapije (18,19,20). Na taj način, EKG dijagnostika predstavlja krucijalni momenat u dijagnostici AIM, koji najneposrednije utiče na kasniju prognozu bolesnika. EKG predstavlja jednu od najvažnijih karika u uspešnom tretmanu bolesnika sa AIM.

Prema preporuci ESC/ACCF/AHA, klasa I, nivo dokaza B, dvanaesto-kanalni EKG se mora uraditi što je pre moguće, u toku prvog kontakta sa službom zdravstvene zaštite ("*First Medical Contact*"-FMC), sa ciljnim kašnjenjem ("*target delay*") ≤ 10 minuta (19,20). Prema istim preporukama, klasa I, nivo dokaza B, EKG monitoring se mora sprovesti najbrže moguće kod svih bolesnika sa suspektim akutnim STEMI. Ovo je veoma bitno, kako bi se na vreme uočile životno ugrožavajuće aritmije, koje mogu nastati kao komplikacija AIM, a sve u cilju sprovođenja adekvatne medikamentne terapije i/ili upotrebe defibrilatora. Prema podacima nacionalog registra SAD, jedan od 300 pacijenata sa akutnim STEMI doživi srčani zastoj u toku transporta sopstvenim prevozom u Urgentne jedinice (24).

Kao što je već napomenuto, klasifikacija AKS se najvećim delom zasniva na elektrokardiografskom nalazu. Ishemijske promene, koje se odnose na AKS, obuhvataju promene u ST segmentu, T talasu, pojava Q zupca i novonastali kompletni blok leve Hisove grane (21). U prvoj fazi bolesti, EKG može izgledati i normalno. Tipično se kod bolesnika sa akutnim STEMI elevacija ST segmenta određuje prema elevaciji J tačke u dva kontinuirana odvoda i mora biti veća (ili jednaka) od 0,25mV kod muškaraca mlađih od 40 godina, jednaka ili veća od 0,2mV kod muškaraca starijih od 40 godina, a kod žena jednaka ili veća od 0,15mV u odvodima V2-V3 i/ili jednaka ili veća od 0,1mV u svim ostalim odvodima. Ovo pravilo ne važi kod hipertrofije leve komore ili kompletnog bloka leve Hisove grane (19,20).

U slučaju povišenih biomarkera nekroze miokarda, radna dijagnoza AKS se prevodi u AIM, a dalja klasifikacija AIM se zasniva na EKG promenama (19,20):

- STEMI- AIM sa elevacijom ST segmenta ("ST elevated myocardial infarction")
novonastala elevacija J tačke u najmanje dva kontinuirana (susedna) odvoda ≥ 1 mm (0,1mV), osim u V2-V3, gde mora biti ≥ 2 mm (0,2mV) kod muškaraca starijih od 40 godina; kod muškaraca mlađih od 40 godina $\geq 2,5$ mm (0,25mV), a uopšteno kod žena $\geq 1,5$ mm (0,15mV); ili novonastali kompletni blok leve grane Hisovog snopa; ili novonastali patološki Q zubac
- NSTEMI- AIM bez ST elevacije("non ST elevated myocardial infarction")
novonastala horizontalna ili silazna ST denivelacija veća ili jednaka od 0.05 mV u dva susedna odvoda; ili inverzija T talasa jednaka ili veća od 0.1mV u dva susedna (kontinuirana) odvoda sa pozitivnim R zupcem tj. odnosom R/S >1

Nalaz susednih ili kontinuiranih odvoda, odgovara EKG odvodima koji predstavljaju odgovarajući zid miokarda leve komore, tj. odgovarajuću vaskularizaciju koronarne arterije (18):

- prednji zid (prekordijalni odvodi: V1-V6). Subkategorije su: anteroseptalni (V1-V3), anteroseptoapikalni (V1-V4),
- inferioni zid (D2, D3, AVF),
- lateralni zid (D1, AVL),
- posteriorni zid (V7-V9),
- desna komora (rV3, rV4).

Lokalizacija EKG promena jasno ukazuje na zid miokarda koji je zahvaćen ishemijom, kao i na koronarnu arteriju, u ovom slučaju infarktnu arteriju, koja je odgovorna za novonastale EKG znake ishemije. Dakle, EKG je izuzetno bitan deo dijagnostičke procedure AIM, jer nam indirektno ukazuje na infarktnu žilu i veličinu infarktne lezije, a sa druge strane, pravovremena dijagnostika omogućuje i veći uspeh terapije AIM.

Kod akutnog STEMI, u infarktним odvodima nastaje elevacija ST segmenta, dok se u konralateralnim odvodima javlja tzv. recipročna ST denivelacija ili „slika u ogledalu“, koja nam pruža pomoć u diferencijalnoj dijagnostici STEMI u odnosu na ostala stanja koja mogu imati sličnu EKG sliku. Situacija je nešto specifičnija kod posteriornog infarkta, gde se najčešće javlja recipročna ST denivelacija u tzv. desnim prekordijalnim odvodima, tj. od V1-V3. U tom slučaju, uvek treba produžiti EKG odvođe i slikati V7-V9, gde je prisutna ST elevacija, kako bi se pravovremeno postavila dijagnoza akutnog STEMI posteriornog zida (18).

EKG se prati odmah nakon reperfuzije (bilo fibrinolitičke ili pPCI) i posle 30, 60 i 90 minuta, nekada i nakon 3-4h, kako bi se procenila rezolucija ST segmenta. Kompletna rezolucija ST segmenta se definiše sa gubitkom 70% ST elevacije u STEMI, ili manjom od 70%, bez rezidualne elevacije ST segmenta (<1mm u standardnim odvodima i <2mm u prekordijalnim odvodima). Neadekvetnom rezolucijom se smatra manje od 70%, a po nekim autorima i 50%,

rezolucije ST segmenta (25). Neadekvatna rezolucija ST segmenta (STR) je odraz mikrovaskularne opstrukcije. Ukazuje na neadekvatnu (ne mora da znači i nepravovremenu) reperfuziju, nedostatak kolaterala, dužu fazu ošamućenog miokarda i/ili gubitak vijabilnog miokarda infarktnog područja.

Kod STEMI, nakon akutne faze i pojave ST elevacije, ubrzo dolazi do pojave q zupca, a kako faza infarkta jenjava, q zubac je izraženiji, ili dolazi do pojave QS formacije, što već znači pojavu ožiljka. Ove promene su najčešće praćene i promenama u T talasu (negativan, bifazan, aplatiran) i kao takvi se održavaju dok traje subakutna faza infarkta (26). Kod uspešne, pravovremene reperfuzije, pojava Q zupca može biti tranzitorna i povezuje se sa pojavom ošamućenog ("*stunned*") miokarda (24).

Postoje i stanja koja otežavaju adekvatnu interpretaciju EKGa: kompletan blok leve grane Hisovog snopa i kompletan blok desne grane Hisovog snopa; u oba slučaja pojava ST elevacije u odvodima koji imaju pozitivnu QRS deflekciju je siguran znak AIM (27). Veoma je bitno insistirati na prethodnom EKG-u, kako bi se razjasnilo da je u pitanju novonastali blok grane (posebno levog Hisovog snopa), a ako ne postoji mogućnost za EKG poređenjem, u cilju diferencijalne dijagnoze AIM, savetuje se uraditi brzi tropininski test u periodu 1-2h od početka tegoba. Poznato je da bolesnici sa kompletnim blokom desne grane Hisovog snopa i AIM prednjeg zida imaju lošiju prognozu, te je u tim slučajevima potrebna što hitnija reperfuziona terapija (24). Ritam trajnog elektrostimulatora srčanog ritma može da bude razlog za neadekvatno tumačenje EKG-a, te ukoliko postoji sumnja na AIM, savetuje se uraditi reprogramiranje pacemaker-a, kako bi se adekvatno dijagnostikovao AIM. Nekada EKG ne mora da pokaže ni jasnu sliku ishemije. To je slučaj u perakutnoj fazi AIM, kada ne postoje jasni znaci ishemije ili postoje samo visoki šiljati T talasi, koji su preteča ST elevacije (25). Takođe, situacije okluzije venskog grafta, cirkumfleksne arterije, izolovanog posteriornog infarkta, ne moraju da daju sliku ST elevacije. Bitno je pratiti kliničku sliku, kao i uraditi ranu kontrolu biomarkera nekroze miokarda. Kod (sub) okluzije glavnog stabla, najčešće se javlja elevacija ST segmenta u aVR odvodu sa ST denivelacijom inferolateralno, ali dramatičan klinički tok dovodi do pravovremene dijagnoze. Perikarditis u akutnoj fazi ima EKG sliku difuzne konkavne ST elevacije (bez recipročne ST denivelacije), te može da stvori diferencijalno dijagnostički problem, isto kao i sindrom rane repolarizacije. U poslednje vreme se dosta piše i o Takotsubo kardiomiopatiji, koja elektrokardiografski može da ima iste znake ishemije, pozitivne biomarkere i ispade segmentne kinetike (28). Definitivna dijagnoza se postavlja koronarografijom i daljim praćenjem kliničkog toka bolesti.

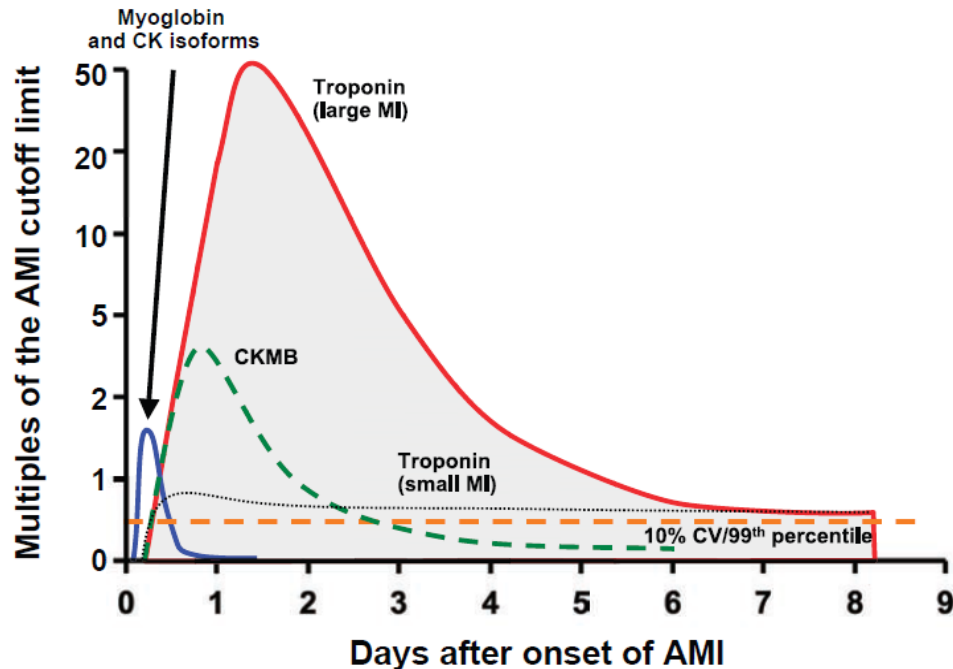
Laboratorijske analize

Tokom ishemijske bolesti miokarda dolazi do smanjene vaskularizacije srčanog mišića usled aterosklerotske bolesti koronarnih arterija. To se ogleda u simptomima, kliničkom toku, EKG promenama, raznim dijagnostičkim neinvazivnim testovima za funkcionalnu procenu koronarne rezerve srca (ergometrija, stres ehokardiografija, perfuziona scintigrafija miokarda, kontrastna ehokardiografija). Međutim, kada dođe do okluzije i subokluzije koronarnih arterija, što

je proces koji se dešava u AIM, dolazi do nekroze miocita. Tada se oslobađaju produkti nekroze, koji se laboratorijski mogu meriti, i oni se nazivaju kardiospecifični biomarkeri nekroze miocita. Standardni markeri, koji se koriste u svakodnevnoj praksi su: kreatin kinaza (CK), mioglobinska frakcija kreatin kinaze (CK-MB) i srčani troponin (cTn). Povišen nivo ovih biomarkera jasno ukazuje na nekrozu miokarda i predstavlja jedan od najbitnijih dijagnostičkih procedura AIM. Nakon postavljene sumnje na AIM, na osnovu kliničkog nalaza i EKG-a, kontrola kardiospecifičnih markera je sledeći korak u savremenoj kardiološkoj dijagnostici (19,20).

Kreatin kinaza (CK) je protein koji se nalazi lociran u mišićnim ćelijama i neophodan je za sintezu adenzin tri-fosfata (ATP). Postoje tri izoenzima CK i mitohondrijalna forma. Citosolne forme su sastavljene iz M i B lanaca, pa zato postoje tri izoenzima: CK-MB (najviše zastupljena u miokardu, a svega 1-7% u skeletnim mišićima, jeziku, muskulaturi zida tankog creva, dijafragmi, uterusu i prostati), CK-BB (u mozgu i bubrezima) i CK-MM (u skeletnim mišićima). CK je povišen 3-6 sati od pojave simptoma, najviše vrednosti dostiže nakon 24 časa, a vraća se na bazalnu vrednost nakon 36-48h (29). CK-MB izoenzim se analizira koristeći ELIZA tehniku. Problem u tumačenju nalaza može da nastane ukoliko su normalne vrednosti CK, a povišena je mioglobinska frakcija. Tada se najčešće koristi određivanje „CK-MB masenog indeksa“, koji određuje procentualni odnos zastupljenosti CK-MB frakcije u ukupnom CK. Vrednost jednaka ili veća od 2,5 znači sigurnu dijagnozu oštećenja miokarda. Osim AIM, razlozi koji mogu da dovedu do povećanja nivoa CK-MB su: kardioverzija ili električna defibrilacija (vrednosti veće od 400J ili više uzastopnih manje jačine), kontuzija miokarda, kardiopulmonalna reanimacija, oboljenja ili oštećenja skeletnih mišića (npr. Dušenova mišićna distrofija), Rey-ev sindrom, hipotireoza, postpartalna stanja, teži oblik alkoholizma i delirijum tremens, teži oblik fizičkih vežbi, teška hipokalijemija, gangrena ili teža ishemija ekstremiteta (20).

Upravo iz ovih razloga, danas se koriste mnogo senzitivniji marker nekroze miokarda, troponin. Srčani troponin (cTn) ima svoje tri komponente koje su u sastavu aktinskog filameta i imaju ključnu ulogu u regulaciji kalcijum zavisne kontrakcije: cTnC- subjedinica, koja je vezana za kalcijum; cTnI- subjedinica, koja inhibira aktin-miozin interakciju i cTnT- subjedinica koja vezuje tropomicin (30). Dok se najveći deo srčanog troponina nalazi u kontraktilnom aparatu srčanog mišića, jedan deo se nalazi u „citosolnom bazenu“: 6% cTnT i 3% cTnI. Smatra se da je citosolni bazen nevezanog troponina prvi molekul za detekciju oštećenja miocita u cirkulaciji. Odnosno, mora da dođe do oštećenja integriteta ćelijske membrane miocita da bi se srčani troponin (cTn) detektovao u krvi. Povećan nivo troponina je prisutan već u prva 2-3h od početka tegoba, a povišen nivo unutar 6h je siguran znak nekroze miokarda. Najveći nivo cTn dostiže 24h od početka tegoba, a ostaje povišen i 1-2 nedelje. cTnT je nešto duže povišen od cTnI. To je šematski najbolje prikazano na slici 1.



Slika 1. Šematski prikaz linearne korelacije markera nekroze miokarda i veličine AIM.
Slika preuzeta od Anderson, et al. (31)

Kod pacijenata sa AKS, povišen nivo troponina za devedest deveti percetil iznad normalnih vrednosti je jasan kriterijum za trijažu pacijenata sa povišenim rizikom za AIM (30,32). Upravo stoga, optimizovane vrednosti povišenog troponina predstavljaju i prognostički faktor za uspešnost tretmana AIM. Iako u isto vreme dolazi do porasta CK, CK-MB i cTn, ipak se u praksi više koristi cTn, jer je njegova koncentracija veća u krvi u poređenju sa CK-MB, a odgovara linearnoj zavisnosti stepena miokardne nekroze.

Postoje i druga stanja koja mogu da dovedu do porasta vrednosti troponina i predstavljaju diferencijalno dijagnostički problem. U uslovima opšte ishemijske, to su: sepsa i/ili teža sistemska infekcija (miokardna hipoperfuzija), hipotenzija (smanjen pritisak perfuzije), hipovolemija (smanjen pritisak punjenja, smanjen minutni volumen), supraventrikularna tahikardija i atrijalna fibrilacija (nepodudarnost ("mismatch") potrebe i potražnje), hipertrofija leve komore (subendokardijalna ishemija); u uslovima miokardne (netrombotične) ishemijske: koronarni vazospazam (produžena ishemija sa mionekrozom), intrakranijalna hemoragija ili šlog (neuravnoteženost autonomnog nervnog sistema), povećan unos simpatikomimetskih supstanci (direktni adrenergični efekat); direktno oštećenje miokarda: kontuzija srca i kardioverzija (traumatski), infiltrativni procesi (kompresija miocita), hemioterapija (toksični efekat na miocite), miokarditis i perikarditis (inflamatorno), transplatacija srca (inflamatorni i imuni odgovor); usled povećanog srčanog naprežanja: kongestivna srčana slabost (pritisak na zidove srca), plućni embolizam (pritisak na zidove desne komore), plućna hipertenzija i emfizem (pritisak na zidove desne komore); hronična bubrežna insuficijencija (22).

Tokom AIM dolazi do oslobađanja i drugih enzima (slika 1), kao što su aspartat aminotransferaza (AST), laktat dehidrogenaza (LDH) i hidroksibutirat dehidrogenaza (HBDH). U poređenju sa tradicionalnim srčanim markerima, oslobađaju se nešto kasnije u krvotoku: AST se povećava nakon 6-12 h od početka tegoba, maksimalne vrednosti dostiže između 18 i 36 sati, a tokom 3-5 dana se vraća na bazalne vrednosti. LDH i HBDH počinju da se povećavaju nakon 8-10 sati, maksimum dostižu nakon 2-3 dana, povišene vrednosti se održavaju do 14 dana za LDH, dok se za HBDH održavaju do 10 dana (29-32).

AIM predstavlja i upalni proces, te je u poslednje vreme objavljen veliki broj studija na ovu temu (33). Ovo se odnosi na ubranu sedimentaciju, povećan broj leukocita, povišen nivo fibrinogena i C-reaktivnog proteina (CRP). Od ovih markera, najviše se izdvojio CRP, kao prediktor veličine i prognoze infarkta (29). Visoko senzitivni CRP (hsCRP) je sistemski marker inflamacije kod ljudi. Stvara se u jetri, ali i u aterosklerotskom plaku i ljudskom endotelu, povećan je prisustvom makrofaga i interleukina -1 i -6. Stanja u kojima je hsCRP povišen su: tip 2 šećerne bolesti, arterijska hipertenzija, "sleep-apnea" sindrom, metabolički sindrom, hronična bubrežna insuficijencija i inflamatorne bolesti (30,32). Dakle, u AKS ga treba tumačiti samo u sklopu već povišenih specifičnih srčanih biomarkera (CK, CK-MB i cTn). N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP, engl. "*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*") je povišen kod simptomatske i asimptomatske disfunkcije leve komore, a udružen je sa koronarnom bolesti i miokardnom ishemijom (29). Povišen nivo CRP-a i NT-proBNP-a predstavlja lošiji prognostički parametar kod bolesnika sa akutnim STEMI (33).

Neinvazivne dijagnostičke metode

Neinvazivne kardiološke metode se u svetskoj literaturi obično označavaju kao neinvazivne vizuelizujuće metode ili „neinvazivni imidžing“, a u dijagnostici AKS obuhvataju: transtorakalnu i transezofagealnu ehokardiografiju, rendgen grudnog koša, nuklearne metode, kompjuterizovanu tomografiju i magnetnu rezonancu.

Ehokardiografija je metoda koja se danas najviše koristi od svih neinvazivnih pregleda. Razlog je jednostavan: brza, jeftina i dostupna. Uvrštena je i u preporuke ESC za dijagnostiku AKS, nivo I, klasa dokaza B (20). Ehokardiografijom dobijamo brze procene morfologije srca (dimenzije srčanih struktura i volumene), kinetiku leve komore, valvularne bolest i bolesti perikarda i okolnih struktura. Možemo da analiziramo i funkciju srca, uključujući dijastolnu funkciju (indirektno, komplijansu srčanog mišića), kao i procenu vijabilnosti miokarda i funkcionalnu procenu koronarne rezerve (stres ehokardiografskim pregledom). Kontrastnom ehokardiografijom može da se poboljša vizuelizacija endokarda, a može da se koristi i kod procene perfuzije miokarda i mikrovaskularne opstrukcije. Tkivni Dopler i *strain* metode se koriste za kvantifikaciju globalne i regionalne funkcije (34).

Rendgen grudnog koša se danas mnogo manje primenjuje nego pre, jer se u akutnom STEMI teži skraćenju vremena do reperfuzione terapije. Primenjuje se u diferencijalnoj dijagnozi

AIM, u odnosu na drugu etiologiju bola u grudima (tromboembolija pluća, disekcija aorte, plueritis, pneumotoraks, perikarditis i slično). Ipak, ova metoda je jednostavna i dostupna, posebno sa pojavom mobilnih rendgen uređaja, koji su našli široku primenu u jedinicama intenzivne nege. Primjenjuje se u kasnijem praćenju infarktne bolesnika, posebno pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Informacije koje daje su vezane za morfologiju grudog koša, ali su ipak mnogo manje u odnosu na ehokardiografiju (34).

Radionukleidne metode u kardiologiji obuhvataju metodu perfuzione scintigrafije miokarda (SPECT) sa talijumom-201 ili tehnecijumom-99m MIBI i tertrofosminom, kao i pozistronsku emisionu tomografiju (PET) sa F-2-fluorodeksoglukozom (FDG) i rubidijumom-82. SPECT metoda nije adekvatna u dijagnostici pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, zbog postojanja ošamućenog miokarda, koji može u akutnoj fazi da stvori zabunu u smislu lažno negativnih nalaza (35). Više se koristi kod stabilne koronarne bolesti i/ili bolesnika po isteku (sub)akutne faze infarkta miokarda, radi procene koronarne rezerve miokarda i potrebe za daljom revaskularizacijom.

Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca (nativna ili angiografija: MRI/MRA) su poznate metode za procenu morfologije srca. MRI se izdvojila kao neinvazivna metoda koja daje informacije o funkciji miokarda, isto kao ehokardiografija. Upotrebom paramagnetnog kontrasta može se proceniti perfuzija miokarda, kao i povećanje ekstracelularnog prostora, koji je kasnije odgovoran za fibrozu miokarda nakon AIM (36). Dosta je precizna, te diferencijalno dijagnostički može da razluči AIM od drugih patoloških stanja, na primer, miokarditisa. MRI sa upotrebom gadolinijuma, dobro se procenjuje funkcija leve komore, tj. postojanje vijabilnosti miokarda, što je posebno značajno kod postojanja post-infarktne aneurizme i potrebe za daljom hirurškom intervencijom (37). Sa druge strane, kompjuterizovana tomografija je korisna kod difrencijalne dijagnoze AIM u odnosu na plućnu tromboemboliju i disekciju aorte.

Mogućnosti ovih metoda su višestruke, ali ne treba zaboraviti njihovu cenu i kompleksnost (zahtevanje dodatne opreme i kadra), te se stoga mora dobro razmotriti *cost-benefit*, tj. ekonomičnost ovih metoda.

Invazivne dijagnostičke metode

U invazivne dijagnostičke metode spadaju: invazivna koronarna angiografija (koronarografija), leva i desna kateterizacija srca. Koronarografija predstavlja „zlatni standard“ za procenu težine ishemijske bolesti srca (4). Kod bolesnika sa STEMI, predstavlja ujedno i terapijsku metodu (kao primarna PCI ili spašavajuća PCI) mehaničke rekanalizacije infarktne arterije (18,19,20). Njome dobijamo uvid u promene na svim koronarnim arterijama i ujedno, na licu mesta, pravimo trijažu za rekanalizaciju (infarktne arterije vs kompletne revaskularizacije).

Kod NSTEMI situacija je nešto drugačija. Poznato je da 10-20% pacijenata sa NSTEMI imaju uredan luminogram koronarnih arterija ili nesigifikantne promene, a 5-10% ima značajnu

stenozu glavnog stabla; 20-25% trosudovnu koronarnu bolest, a 25-30% dvosudovnu, dok je kod 30-35% NSTEMI bolesnika samo jedna koronarna arterija značajno sužena (4).

Pored morfološkog prikaza, koronarografijom se može proceniti i funkcionalno značajna granična stenozna koronarne, neinfarktne arterije putem frakcione procene protoka, tzv. FFR metode ("*fractional flow reserve*") (38). Svaka $FFR < 0,80$ se smatra signifikantnom i predstavlja indikaciju za interventnu ili hiruršku raskuarizaciju (PCI/ACB).

Leva i desna kateterizacija srca u AIM se danas retko koriste. U jedinicama intenzivne nege se koristi desna kateterizacija ili desna mikrokaterizacija Swan-Gantz kateterom, koja je našla primenu kod pacijenata u kardiogenom šoku ili težem obliku srčane slabosti, infarkta desne komore, kod pacijenata sa komplikacijama AIM, kao i radi evaluacije terapijskog učinka inotropnih medikamenata u određenim fazama bolesti (4,6).

1.6. Totalno ishemijsko vreme

„VREME=SRČANI MIŠIĆ“: danas je ovo osnovna smernica za odloženo vreme od pojave prvih simptoma do momenta rekanalizacije infarktne arterije u akutnom STEMI (20).

Totalno ishemijsko vreme (TIV) ili engl. "*total ischaemic time*" je period od momenta pojave simptoma do trenutka same reperfuzije (bilo fibrinolizom ili interventnom procedurom) i predstavlja ključni faktor u akutnom STEMI. Cilj unapređenja zdravstvene zaštite je postići optimalan tretman sa minimalnim vremenom odlaganja reperfuzije, što će omogućiti bolju ranu i kasnu prognozu STEMI bolesnika (39). Smatra se daje ovo vreme, prvi merljivi parametar u predviđanju ishoda pacijenata sa STEMI i kao takav treba da bude zastupljen u svakoj anamnezi, u bolničkom protokolu, u svakom nacionalnom registru za AKS. Upravo TIV je glavno mesto za poboljšanje tretmana pacijenata sa STEMI.

U registrovanju i merenju totalnog ishemijskog vremena kod STEMI bolesnika, koriste se praktično 3 različita početna vremena:

1. Vreme od početka grudnog bola do telefonskog poziva – često je nepouzđano, jer pacijenti retko prepoznaju infarktne smetnje i povezuju ih sa drugim simptomima i oboljenjima. Ukoliko se za početak uzimaju ova vremena, mora se voditi računa da variraju od nekoliko minuta do nekoliko sati! Ovde je najvažnija edukacija ranije poznatog kardiološkog pacijenta i njegove porodice, tj. čitavog društva o pravovremenom i adekvantnom prepoznavanju i tumačenju simptoma anginoznog bola, ali i organizacije zdravstvene službe, tj. primarne zdravstvene zaštite.
2. Vreme od telefonskog poziva pacijenta do dolaska SHMP-i (ključno je brzo reagovanje, u smislu prepoznavanja i što bržeg dolaska do pacijenta sa AKS), i najčešće:

3. Vreme od dolaska SHMP u kuću pacijenta - ("*First medical contact*"-FMC) – kao najmerodavniji egzaktan parametar za dalje praćenje vremena. Do slikanja EKG i postavljanja dijagnoze STEMI treba da bude 10 minuta (40).

Dalje bitne napomene u totalnom ishemijskom vremenu su:

- a.) Ukoliko se od kuće pacijenta do bolnice, koja ima mogućnosti pPCI, može stići i otvoriti infarktna lezija u 120 minuta, tada treba preduzeti transport za pPCI. Vreme od ulaska u bolnicu do prolaska žicom ili balonom kroz infarktnu leziju (engl. „*door to balloon time*“ - DTB) treba da bude unutar 60 minuta. Praktično, za postavljanje dijagnoze i transport, SHMP ima svega 60 minuta (41).

Ukoliko je to neizvodljivo, tada se koristi vreme:

- b.) "*FMC-needle time*", tj. vreme od prvog medicinskog kontakta do momenta postavljanja braunila, kao mogućnosti primene fibrinolitične terapije. To vreme treba da bude do 30 minuta u regionalnoj bolničkoj ustanovi (42). Ukoliko i to nije izvodljivo, tada se savetuje:
- c.) Prehospitalna primena fibrinolitičke terapije i u kućnim uslovima.

1.7. Ošamućeni i hibernirani miokarda

U akutnoj ishemiji dolazi do poremećaja kontraktilnosti miokarda. Radi bolje procene poremećaja kontraktilnosti miokarda, potrebno je dobro razumeti hijerarhiju funkcionalnih poremećaja koji nastaju kao posledica prekida koronarnog protoka. Ovo je definisano kao ishemijska kaskada (43). Odmah nakon koronarne okluzije nastaje poremećaj dijastolne funkcije, koji se lako može ehokardiografski utvrditi Dopler tehnikama. Najpre dolazi do promene mitralnog utoka sa redukcijom E-talasa i povećanjem brzine A talasa, i to već nekoliko sekundi nakon okluzije. Ovo je poremećena relaksacije miokarda. Zatim dolazi do gubitka sistolnog debljanja endokarda u predelu vaskularizacije infarktne arterije. Ovo se lepo može proceniti *strain* i *strain rate* ehokardiografskom analizom. Ukoliko je prisutna koronarna okluzija duže od 4 sata, dolazi do razvoja nekroze miokarda i vidljivih poremećaja kontraktilnosti miokarda (44). Zavisno od postojanja i razvijenosti kolaterala, kao i trajanja okluzije, mogu se konstatovati različiti ehokardiografski oblici poremećaja kontraktilnosti.

Vreme do otvaranja koronarne arterije je upravo proporcionalno veličini oštećenja srčanog mišića (45). Vreme je miokard!

U sklopu STEMI, ishemijom oštećeni, ali vijabilni miokard se može manifestovati kroz dva različita klinička entiteta: „ošamućen“ (eng. *stunned*) i „hibernirani“ (eng. *hibernating*) miokard (45).

- Kod ošamućenog miokarda postoji dobra rekanalizacija i reperfuzija infarktne regije. Poremećaj segmentne kinetike je posledica kratkotrajne okluzije infarktne arterije, koja je na vreme i dobro rekanalisana, te predstavlja privremeno stanje. Tkivo je vijabilno i nakon

određenog perioda (od nekoliko sati do nekoliko meseci, obično 6) dolazi do potpunog oporavka infarktne zone, sa potpunom normalizacijom kontraktilne funkcije (46).

- **Hibernirani** miokard predstavlja hroničan gubitak segmentne kontraktilnosti. On se manifestuje kao hronična disfunkcija leve komore (LK) u ishemičnoj regiji i rezultat je neadekvatne rekanalizacije i/ili reperfuzije miokarda u toku STEMI. Najčešće je posledica hronične okluzivne koronarne bolesti. Hibernirani miokard je vijabilan i hronično ishemičan, te njegovom revaskularizacijom može doći do poboljšanja kontraktilnosti segmenata LK. Ovo se još naziva i reverzibilnim remodelingom (45). Nakon revaskularizacije dolazi do popravljivanja segmentne kinetike, smanjenja dimenzija i volumena leve komore i popravljivanja dijastolne funkcije leve komore. Ako proces duže traje, vijabilnost se gubi, dolazi do nekroze miokarda i fibroze, što za posledicu ima pojavu ireverzibilnog remodelovanja LK (44,46).

1.8. **Tretman akutnog infarkta miokarda**

Pacijente sa akutnim infarktom potrebno je najpre smiriti, ublažiti im bol, a odmah zatim primeniti reperfuzionu terapiju. Opijati se daju parenteralno, titrirano, radi oslobađanja bola. Kod pacijenata sa hipoksijom (ukoliko je saturacija manja od 95%), dispnejom ili akutnom srčanom slabošću, indikovano je ordinirati kiseonik. U retkim situacijama, kod veoma uzmenirenih pacijenata, može se razmotriti i upotreba trankvilizera (18,20).

Reperfuziona terapija

Kod pacijenata sa akutnim STEMI reperfuziona terapija predstavlja ponovno uspostavljanje koronarnog protoka. Preporuka je da se uradi što pre i smatra se da je najpovoljniji rezultat ukoliko se reperfuzija izvrši u prvih 12 minuta. Efekat reperfuzione terapije je prihvatljiv i do 12 časova (18, 20). U slučaju klinički nestabilnih pacijenata, mehanička reperfuzija putem pPCI je prihvatljiva i do 24 sata.

Inače, reperfuzija može biti mehanička (PCI- perkutana koronarna intervencija ili angioplastika) ili farmakološka (fibrinolitikna terapija).

MEHANIČKA REPERFUZIJA (PCI) predstavlja mehaničko otvaranje infarktne arterije. Postoji više vrsta PCI u akutnom STEMI:

Primarna PCI (pPCI) podrazumeva prolazak žičanim vodičem kroz infarktnu leziju, po potrebi aspiraciju tromba i implantaciju stenta u infarktnu leziju. Ukoliko je potrebno, koristi se i primena balon katetera pre implantacije stenta, radi dilatacije rezistentne lezije. Primarna PCI se preporučuje kod svih pacijenata koji na raspologanju imaju interventnu službu i uvežban interventni tim, koji je sposoban, 24 sata 7 dana u nedelji, da u visoko razvijenim kardiološkim ustanovama sprovede pPCI unutar 120 min od FMC (18-20). Ovo vreme se popularno zove

"*FMCTB- First Medical Contact To Balloon*". Preferira se da FMCTB bude unutar 90 minuta, čak 60 minuta kod visoko rizičnih STEMI bolesnika. Ukoliko transport u ove bolnice nije moguće sprovesti unutar 60 minuta od FMC, i ukoliko ne postoje kontraindikacije, treba razmotriti fibrinolizu. Preporuka je ordinirati fibrinolitičku terapiju na terenu, od strane uvežbanog tima SHMP (prehospitalno). Potom pacijente treba transportovati u centre gde može da se uradi rutinska koronarografija u periodu 3-24 sata, a ukoliko je potrebno i interventna procedura sa implantacijom stenta. U slučaju neuspešne fibrinolitične terapije u regionalnoj bolničkoj ustanovi, pacijent se odmah šalje u tercijernu bolnicu (odnosno bolnicu koja je osposobljena za izvođenje kompletne interventne procedure), u cilju hitne spašavajuće interventne procedure ("*rescue PCI*").

FIBRINOLITIČKA TERAPIJA ima ograničeno delovanje, iz razloga što je veliki broj kontraindikacija za primenu, manji je stepen efikasnosti ostvarene reperfuzije (TIMI 3 protok se ostvaruje u samo 60-70% tretiranih pacijenata unutar 90 minuta od tegoba) i mnogo je češća incidenca komplikacija u vidu krvarenja (46). Fibrinolitička terapija je sporija reperfuzija u odnosu na mehaničku, ali se smatra da su primarni rezultati identični. Ipak, postoje i prednosti fibrinolitičke terapije: široka rasprostranjenost i lako dostupnost, kratko vreme za ordiniranje ("*door to needle time*" je kraće od 30 minuta), a za primenu ne zahteva visoko stručno i edukovano osoblje. Primenjuje se u slučajevima kada nije moguće sprovesti pPCI na vreme (unutar 120min) i to najviše kao pre-hospitalni tretman (47). Može se dati samo unutar 12h od početka tegoba. Danas na tržištu postoji veliki broj fibrinolitika (streptokinaza, aktivator tkivnog plazminogena (t-PA), alteplaza, reteplaza, tenekteplaza i sl.). Preporuka je da se ordiniraju fibrin specifični agensi, zbog manje incidence komplikacija (48). U prehospitalnim uslovima, prednost treba dati fibrinolitikima koji se ordiniraju u bolus terapiji (49).

Sekundarna PCI (sPCI) predstavlja ranu, rutinsku post-trombolitičku PCI kod pacijenata nakon fibrinolitičke terapije. Više randomiziranih meta-studija, poput: CARESS-in-AMI (*the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction*), NORDISTEMI (*NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction*), GRACIA-1 (*Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda*) i CAPITAL AMI (*Combined angioplasty and pharmacological intervention vs. thrombolysis alone in acute myocardial infarction*) pokazale su da sPCI, i po potrebi subsekventna PCI, smanjuju incidencu reinfakta i rekurentnih ishemijskih (50-53). Prema pomenutim ispitivanjima, ukoliko je fibrinoliza uspešno izvedena unutar 2-6h od početka simptoma, savetuje se sPCI u periodu 3-24h nakon fibrinolize. To je i uvršteno u ESC preporuke kao nivo I, klasa dokaza A: svakog pacijenta transportovati u centar sa PCI metodom nakon fibrinolize, kao i potpuno revaskularizovati infarktenu arteriju unutar 24h od uspešne fibrinolize (18-20). U slučaju akutnog, teškog oblika srčane slabosti ili kardiogenog šoka, što hitnija sPCI je apsolutno indikovana. Isto važi i za prisustvo rekurentne ishemijske, hemodinamske nestabilnosti i životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija.

Rescue PCI (rPCI) predstavlja PCI nakon neuspešne fibrinolize, koja se ogleda u pojavi: perzistentnog anginoznog bola (koji traje duže od 60 minuta) ili neadekvatne rezolucije ST

segmenta (<50%) ili pojavi reelevaciji ST segmenta, kao posledice reokluzije i/ili reinfarkta miokarda. Treba je izvesti što je brže moguće, najkasnije 24h nakon fibrinolize.

Kardiohirurška revaskularizacija miokarda aorto-koronarnim bypass-om (ACB ili CABG) kod pacijenata sa akutnim STEMI je indikovana samo ukoliko infarktna lezija nije pogodna za pPCI, kao i u slučaju neuspešne pPCI, a revaskularizuje veći deo miokarda koji je u opasnosti i omogućava taman dovoljno vremena da se bolesnik pripremi i transportuje u kardiohiruršku salu. Ovaj oblik revaskularizacije treba razmotriti i kod bolesnika koji su u kardiogenom šoku, a infarktna arterija je nepodgovna za pPCI, ili ukoliko je indikovano kardiohirurško rešavanje mehaničkih komplikacija AIM (18-20). Ova metoda se generalno ne koristi tako često u praksi, jer je vreme kardiohirurške reperfuzije dugačko i povezano je sa povećanim rizikom. Novija istraživanja su pokazala da je bolje sačekati 3-7 dana, a kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolesti nakon pPCI ili sPCI, potrebna je dalja procena rizika i timski dogovor kardiologa i kardiohirurga o najboljem periodu za revaskularizaciju (54).

Medikamentni tretman

Periproceduralna terapija

Svi pacijenti kod kojih se planira pPCI moraju da dobiju kombinaciju dvojnje antiagregacione terapije (DAT): aspirin i blokatore receptora adenozin difosfata (ADP)- prasugrel, tikagrelor ili klopidogrel. Ovu terapiju ordinirati što je pre moguće u odnosu na PCI, još ambulantno. Isto pravilo važi i kod bolesnika sa fibrinolitičkom terapijom (19,20).

ASPIRIN se daje oralno u dozi od 150-300mg; najčešće se savetuje da se izgricka, kako bi se obezbedila što bolja inhibicija TXA2- zavisne agregacije trombocita. Može se dati i parenteralno, kod bolesnika koji nisu u stanju da gutaju (bolus od 80-150mg i.v.).

BLOKATORI RECEPTORA ADENOZIN DIFOSFATA (ADP) su prasugrel (doza saturisanja 60mg, doza održavanja 10mg), tikagrelor (doza saturisanja 180mg i doza održavanja 90mg dva puta dnevno) i klopidogrel (doza saturisanja 300mg, doza održavanja 75mg). Nekoliko velikih randomiziranih ispitivanja: TRITON-TIMI 38 (*the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*) i PLATO (*PLaTelet inhibition and patient Outcomes*) studije su pokazale veću efikasnost prva dva leka u odnosu na klopidogrel, u vidu redukcije stope mortaliteta i morbiditeta pacijenata sa STEMI (55,56). Ovi lekovi imaju svoje prednosti i mane. Prasugrel i tikagrelor nije preporučljivo davati kod intrakranijalnih hemoragija, kao i umerene do teške jetrene insuficijencije. Prasugrel je kontraindikovano kod bolesnika sa prebolelim šlogom ili tranzitornim ishemijskim atakom, kao i kod bolesnika starijih od 75 godina ili bolesnika sa smanjenom telesnom težinom (<60kg). Tikagrelor, u prvim fazama ordiniranja, može da izazove dispeju ili sinusnu bradikardiju.

GLIKOPROTEINSKI IIb/IIIa INHIBITORI (GP IIb/IIIa) se prema preporukama ESC/ACC/AHA ordiniraju tokom interventne procedure ukoliko postoji angiografski pokazatelji masivnog tromba, usporenog protoka i "no-reflow" fenomena, kod trombotičnih komplikacija, kao i svih visokorizičnih bolesnika (19,20). Lekovi iz ove grupe su: abciximab, eptifibatid i tirofiban.

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA u pPCI obuhvata nefrakcionisani heparin, enoksaparin (iz grupe niskomolekularnih heparina) i bivalirudin. Bivalirudin ima prednost nad nefrakcionisanim heparinom i GP IIb/IIIa inhibitorima, dok je enoksaparin dokazano efikasniji u odnosu na nefrakcionisani heparin (57). Nakon pPCI, rutinska primena antikoagulantne terapije post-proceduralno nije indikovana, osim ukoliko za to ne postoje posebne indikacije, kao na primer atrijalna fibrilacija, prisustvo mehaničkih valvula ili tromba u levoj komori.

Nakon fibrinolitičke terapije, preporuka je da se ordinira antikoagulantna terapija sve do potpune revaskularizacije infarktne arterije ili tokom hospitalizacije, unutar 8 dana. Preporuka je davati enoksaparin (najpre venski, a potom supkutno) u odnosu na nefrakcionisani heparin. Veći klinički značaj enoksaparina jeste u manjoj smrtnosti, manjem broju reinfarkta i manjem procentu intrakranijalnih hemoragija (58).

Ostala medikamentna terapija kod bolesnika sa STEMI

INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA (ACE) I ANTAGONISTI ANGIOTENZIN-II RECEPTORA (ARB) su najsigurnija terapija u AIM, koja ima vidljiv efekat već u prvih nedelju dana ordiniranja. Na mesečnom nivou značajno redukuju mortalitet, što je najbolje pokazala randomizirana GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*) studija (59). Apsolutna indikacija su bolesnici sa AIM koji imaju oštećenu kontraktilnu funkciju leve komore (EF<40%) ili su imali akutnu srčanu slabost. U slučaju da bolesnici ne tolerišu ACE inhibitore, ordiniraju se ARB. Dve velike studije: OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) studija sa losartanom i VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) sa valsartanom su pokazale da ARB imaju podjednaku efikasnost kao i inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima u AIM (60,61).

BETA BLOKATORI u akutnoj fazi imaju višestruki klinički značaj: utiču negativno na veličinu infarktne zone, preveniraju životno ugrožavajuće aritmije (posebno ventrikularne), obaraju krvni pritisak (veliki značaj kod hipertenzivnih bolesnika), ali ih treba davati u manjim dozama peroralno i to tek nakon hemodinamske stabilizacije bolesnika. Oprez mora postojati kod bolesnika sa poremećajima provođenja (posebno onih sa STEMI donjeg zida) i kod bolesnika sa srčanom slabošću, jer imaju negativni inotropni efekat.

STATINI u sekundarnoj prevenciji imaju ogroman značaj i rutinski ih treba dati u AIM, bez obzira na vrednosti holesterola. U današnje vreme se savetuje što intenzivnija terapija statinima, jer je dokazano da u značajnoj meri smanjuju rizik od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnih IM, šloga i revaskularizacije miokarda (62,63).

NITRATI u AIM se rutinski više ne primenjuju. Mogu imati benefit samo kod bolesnika u akutnoj fazi STEMI sa hipertenzijom ili srčanom slabošću i tad se daju intravenski. U akutnoj i stabilnoj fazi, predstavljaju značajan agens za redukciju anginoznog bola. Treba biti obazriv kod hipotenzije ili AIM desne komore ili upotrebe inhibitora fofodiesteraze tip 5 u prethodnih 48h.

KALCIJUMSKI ANTAGONISTI mogu biti i štetni u akutnoj fazi IM. U hroničnoj fazi može se upotrebiti Verapamil, posebno kod bolesnika koji imaju kontraindikaciju za primenu beta blokatora, ali treba voditi računa o oštećenju sistolne funkcije leve komore. Rutinska upotreba dihidropiridinskih preparat u hroničnoj fazi treba da bude samo u slučajevima arterijske hipertenzije ili postojanja postinfarktne angine pektoris (64).

ANTAGONISTI ALDOSTERONA su našli primenu kod bolesnika koji imaju umanjenu sistolnu funkciju (ejekcionu frakciju $\leq 40\%$) i srčanu slabost ili dijabetes melitus (65). Ordiniraju se ukoliko je vrednost kreatinina $< 221 \mu\text{mol/l}$ kod muškaraca i $177 \mu\text{mol/l}$ kod žena, uz obaveznu kontrolu kalijemije.

DIURETICI imaju primenu kod bolesnika sa akutnom srčanom slabošću, posebno kod većih AIM koji dovode do značajnog smanjenja sistolne funkcije leve komore (4). U akutnoj fazi se ordiniraju parenteralno, a ukoliko dođe do ozbiljnijeg stepena akutne srčane slabosti (Killip 3/4), savetuje se i neki od oblika (ne)invazivne mehaničke ventilacije.

Dugoročni tretman kod bolesnika sa STEMI

Primarno se savetuje eliminisati uzroke koji su i doveli do razvoja AIM, posebno insistirati na promeni načina života i redukciji faktora rizika za koronarnu bolest. Sa ovom edukacijom treba početi još u toku hospitalizacije infarktних bolesnika, a nastaviti je u ranoj fazi oporavka i implementirati je dugoročno, uz adekvatnu edukaciju porodice, dalje podsticanje i praćenje od strane lekara opšte prakse, patronažne službe i po potrebi rad u raznim edukativnim grupama. Ključne stvari obuhvataju: prestanak pušenja, regulacija povišenog krvnog pritiska, adekvatna i prilagođena ishrana, uz regulaciju telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti bolesnika. Ovaj rad na prevenciji treba da bude timski rad kardiologa, lekara opšte prakse, patronažnih medicinskih sestara, nutricionista, fizioterapeuta, farmakologa i psihologa (66).

Dugoročni medikamentni tretman nakon IM, obuhvata sledeće grupe lekova:

ANTIAGREGACIONI LEKOVI: aspirin i blokatori ADP receptora (klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor). Danas postoji velika dilema oko doze održavanja aspirina. Iako postoji umreženo mišljenje da visoke doze aspirina (300-325mg dnevno) smanjuju procenat tromboze stentova, velika studija CURRENT/OASIS 7 (*The Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*) je pokazala da isti klinički efekat imaju i manje doze 75-100mg aspirina dnevno, uz manju incidencu krvarećih komplikacija (67). Dokazano je da samo kod pacijenata sa šećernom bolesti treba dati veću dozu aspirina. Dužina

ordiniranja dvojne antiagregacione terapije kod pacijenta nakon pPCI i/ili fibrinoloize jeste godinu dana, dok kod bolesnika bez ijednog oblika reperfuzije, najmanje mesec dana do godinu dana. Preporuka velike DAPT (*the Dual Antiplatelet Therapy*) studije je što duže ordiniranje DAT, 9 do 12 meseci, jer se na taj način smanjuje rizik od tromboze stentova, reinfarkta i kardiovaskularnog mortaliteta (68). Najkraći period za davanje DAT, kod bolesnika nakon pPCI sa implantiranim BMS je jedan mesec, a kod DES šest meseci.

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA: bolesnici sa STEMI i atrijalnom fibrilacijom zahtevaju takozvanu „trojnu terapiju“ (aspirin, inhibitori ADP i oralnu antikoagulantnu terapiju), prema važećim CHADS2 ili CHA2DS2-VASc kriterijumima, a u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija (69,70). Ova kombinacija nosi izuzetno visok rizik od krvarenja i treba je dati u što kraćem vremenskom periodu. Obično se kod ovih bolesnika preferira BMS nad DES stentovima, upravo zbog potrebe za što kraćim vremenom davanja DAT. Neophodna je i primena blokatora protonske pumpe, u cilju profilakse gastrointestinalnog krvarenja.

Od ostalih medikamenata, u dugoročnoj standardnoj primeni su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima ili antagonisti angiotenzin-II receptora, beta blokatori, statini i po potrebi intermitentno diuretici, koji su prethodno detaljno obrađeni.

1.9. Komplikacije akutnog infarkta miokarda

Komplikacije AIM se mogu podeliti u tri grupe: hemodinamske nestabilnosti (srčana slabost), poremećaji srčanog ritma i provođenja (supraventrikularne i ventrikularne aritmije, sinusna bradikardija i atrioventrikularni poremećaji sprovođenja) i mehaničke komplikacije (mitralna regurgitacija, ruptura slobodnog zida srca, ruptura interventrikularnog septuma, infarkt desne komore, perikarditis, aneurizma leve komore, tromb u levoj komori).

Srčana slabost je mnogo ređa sa uvođenjem pPCI, ali još uvek postoji u slučaju transmuralnog oštećenja i/ili mikrovaskularne opstrukcije, posebno kod STEMI prednjeg zida sa oštećenjem pumpne funkcije i sa patološkim remodelovanjem LK. U tim stanjima, klinički znaci srčane slabosti se iz akutne faze mogu komplikovati i razviti hroničnu srčanu slabost. Naravno, poremećaji srčanog ritma i provođenja, kao i mehaničke komplikacije, mogu da dovedu do razvoja srčane slabosti. Pored kliničke slike, značajan je dijagnostički metod i porast nivoa natriuretskog peptida B tipa i N-terminalnog moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP), kao odraz povećanog stresa na zid miokarda. Samo snižena vrednost NT-proBNP ima dobar prognostički značaj, jer na vrednosti mogu da utiču razni faktori poremećene sistolne i dijastolne funkcije u AIM, kao i dugačak poluživot peptida (33).

Nakon AIM, najznačajniji prediktor mortaliteta je disfunkcija leve komore. U akutnoj fazi je mogu izazvati gubitak veće mase miokarda i remodelovanje LK, ishemijska disfunkcija (ošamućeni miokard), atrijalne i ventrikularne aritmije i disfunkcija valvula (od ranije prisutna ili novonastala). Ovo često dovodi i do sistolne i dijastolne disfunkcije.

Klinički stepeni srčane slabosti su opisane Killip klasifikacijom, od kojih su najteže Killip 3 (edem pluća) i Killip 4 (kardiogeni šok), koji predstavljaju komplikaciju u procentu 6-10% svih STEMI, ali i vodeći uzrok smrtnosti sa hospitalnom stopom mortaliteta od 50% (71).

2. EHOKARDIOGRAFIJA U DIJAGNOSTICI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Kod bolesnika sa AIM, primena ehokardiografije je u postavljanju dijagnoze, utvrđivanju komplikacija i proceni prognoze.

2.1. Sistolna funkcije leve komore

Najvažniji parametar sistolne funkcije leve komore je kontraktilnost miokarda leve komore. Naime, kod AIM dolazi do poremećaja u segmentnoj kontraktilnosti leve komore (engl. "*wall motion abnormalities*"), koja je je direktni pokazatelj dijagnoze STEMI, njegove lokalizacije (pripadnosti revaskularizacije odgovarajuće koronarne arterije), kao i zahvaćenosti infarktne zone.

Procena sistolne funkcije leve komore može biti globalna i regionalna (72). Za procenu globalne analize koristi se: procena ventrikularne geometrije, sistolni i dijastolni volumen leve komore, e젝ciona frakcija, protok izlaznog trakta leve komore i srčani indeks, brzina pomeranja mitralnog anulusa, Tei indeks ili indeks miokardne performanse ("*myocardial performance index*") leve komore i vreme dP/dt. Regionalna procena može biti kvalitativna (subjektivna i zavisi od izvođača, a najčešća procena je poremećaj kinetike u smislu hipokinezije, akinezije i diskinezije), semikvantitativna (zbirni indeks zidne pokretljivosti (eng. "*wall motion score index*"- WMSI) i kvantitativna (frakcija skraćanja, radijalno skraćanje, frakcionalno skraćanje, doplerom merena brzina zida miokardnog pomeranja i gradijenta, *strain* i *strain rate* metoda).

Procena funkcije miokarda tokom srčanog ciklusa je dosta kompleksna, upravo zbog srčane arhitekture. Svakako dominira radijalna funkcija leve komore (koja se najčešće procenjuje kroz volumene i e젝cionu frakciju leve komore), ali svoju ulogu imaju i longitudinalna i torziona funkcija. Longitudinalna funkcija LK se procenjuje na osnovu otklona mitralnog anulusa u sistoli (MAPSE), sistolne brzine mitralnog anulusa (MASV) i longitudinalnog sistolnog *strain*-a LK (LV-LSS). Torziona funkcija LK se može izračunati putem formule: $LV_{tor} \text{ (stepen/cm)} = (\text{apikalna rotacija LK} - \text{bazalna rotacija LK}) / \text{longitudinalna dimenzija LK u dijastoli}$. Normalna vrednost je 3°/cm i ne postoje varijacije spram godišta (73).

Procena globalne i regionalne kontraktilnosti leve komore može imati dijagnostički i prognostički značaj kod bolesnika sa AIM.

U današnje vreme, dvodimenzionalna ehokardiografija je zamenila M-mod tehniku u evaluaciji kontraktilnosti miokarda. Još uvek se M mod tehnika koristi u merenju dimenzija leve

komore, njenih zidova, kao i za izračunavanje frakcije skraćenja. Dvodimenzionalna ehokardiografija je omogućila merenje volumena i interpretaciju funkcije leve komore (74).

Za globalnu procenu sistolne funkcije, najviše se koristi izračunavanje istisne frakcije, jednostavnim merenjem sistolnog i dijastolnog volumena, korišćenjem modifikovane Simpsonove formule pravila diska (75). Zbog regionalnog poremećaja kinetike, koji implentira globalno, koristi se dvodimenzionalna metoda i savetuje se više merenja, kako bi bili vizuelizovani svi segmenti leve komore.

Za određivanje sistolne funkcije leve komore, u poslednje vreme se koristi i relativna debljina zida leve komore (RWT), koja se izračunava na osnovu debljina zidova i dimenzija u dijastoli.

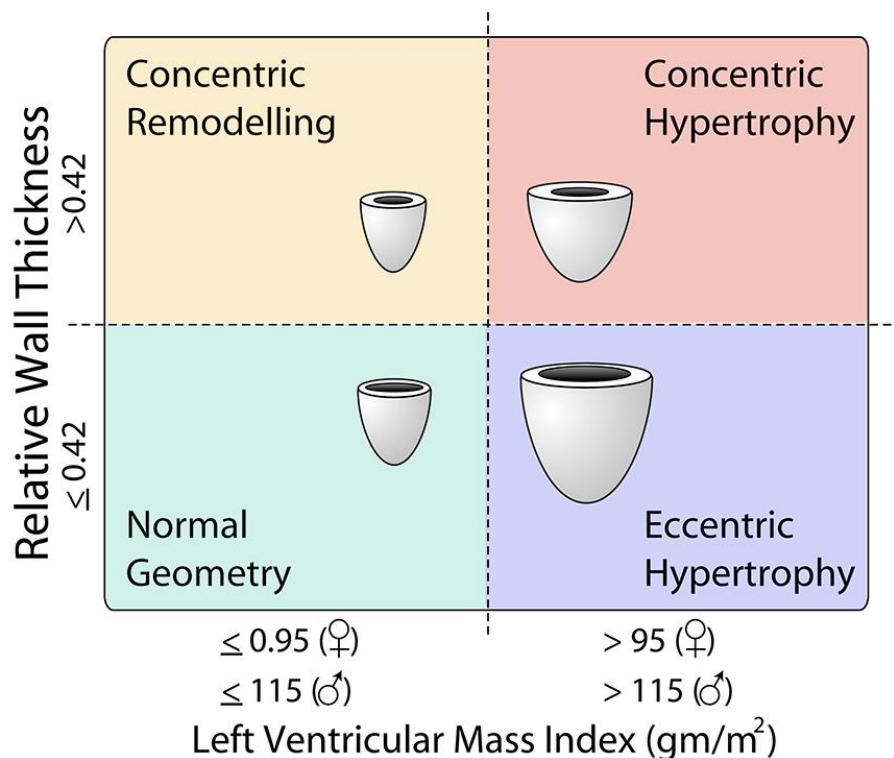
Pronalazak kontrastnih sredstava tipa mikro-mehurića ("*micro-bubbles*") i razvoj trodimenzionalne (3D) ehokardiografije, rezultirao je u još boljim procenama sistolne funkcije leve komore, isto kao i nove metode: *strain rate*, vektor brzine i *speckle tracking* metoda. Sve su one doprinele jasnijoj i senzitivnijoj slici, tj. detaljnijim informacijama o ventrikularnim performansama. Kontrastna ehokardiografija (perfluoropropan, sulfur heksaflorid, humani albumini) jasno oboležava granice endokarda i daje još bolji uvid u lakše određivanje volumena LK i preciznije procenu regionalne kontraktilnosti (76). Zahvaljujući razvoju tehnologije i njenoj implementaciji u nauku, novije ultrazvučne mašine imaju softvere za automatsko određivanje granica endokarda. To su tzv. kolor kodirani obeleživači endokarda (*Colour Cinesis* i *A-SMA*), koji putem svakog frejma jasno obeleže sistolu i dijastolu leve komore, automatski izračunavaju volumene i ejectionu frakciju (77).

Primena Dopler metode u određivanju globalne sistolne funkcije se zasniva na zbirnom intergralu brzina izlaznog trakta leve komore ili aorte. Upravo srčani udarni volumen ("*Stroke volume*"- SV) leve komore, za svaki srčani ciklus, omogućuje određivanje minutnog volumena ("*Cardiac output*" -CO), a pomnožen sa srčanom frekvencom i određivanje srčanog indeksa ("*Cardiac index*"-CI). Na osnovu udarnog i minutnog volumena LK i srednjeg arterijskog pritiska može da se odredi i srčani rad (CW) i udarni rad leve komore (LVSW). To su parametri koji upotpunjuju sliku sistolne funkcije i hemodinamskog funkcionisanja LK. Putem neinvazivnih metoda, tj. ehokardiografije, može da se odredi i sistemska vaskularna rezistenca (SVR), izuzetno bitan prediktor mortaliteta u AIM, ali i pokazatelj terapijskog učinka u srčanoj slabosti (73).

Geometrija leve komore ima oblik „metka” i to se najbolje vidi u apikalnim presecima. U poprečnim parasternalnim presecima, oblik je pravilan kružni, dok je u longitudinalnom parasternalnom, blago konkavan. Poremećaji regionalne kinetike, koji se odražavaju na globalnu kinetiku, najbolje se uočavaju u dvodimenzionalnim apikalnim presecima. Koristeći M-mod i 2D ehokardiografiju, veoma se lako može izračunati masa miokarda leve komore. Korelaciju mase kod različitih jedinki, omogućava kalkulacija indeksa mase LK (masa LK podeljena sa BSA).

Granica za normalnu masu LK, linearnim merenjem, kod muškaraca je 115 g/m^2 , a kod žena 95 g/m^2 , dok dvodimenzionalno 102 g/m^2 i 88 g/m^2 (75).

Prema poslednjim preporukama Evropskog i Američkog udruženja ehokardiografista (EAE/ASE- *European Association of Echocardiography/American Society of Echocardiography*) iz 2015. godine, jednostavan način procene geometrije leve komore je koristeći indeks mase LK (LVI mass) i relativnu debljinu zida (RWT). Na osnovu ovih vrednosti možemo da napravimo kategorizaciju povećane mase miokarda na koncentričnu i ekscentričnu, kao i identifikaciju koncentričnog remodelinga LK (normalna masa LK, ali sa povećanim RWT). To se jasno vidi na sledećoj šemi (75):



Slika 2. Određivanje geometrijskog remodelinga leve komore.

Preuzeto od Lang Roberto, et al. (75)

Indeks miokardane performanse ili Tei indeks je izraz globalnih performansi leve komore, a izračunava se podelom zbira vremena izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) i relaksacije (IVRT) sa sistolnim vremenom- vremenom eejkcije (ET). Sistolna disfunkcija u AIM je najčešće udružena sa produženim vremenom IVCT i samim tim povećanim Tei indeksom (77).

Procena ventrikularne kontraktilnosti (engl. "*Ventricular Contractility Assessment*") je vreme dP/dT leve komore i predstavlja nivo porasta pritiska u LK (75). Ovo je relativno nezavisan parametar komorske kontraktilnosti. Izračunava se primenom kontinuiranog dopler (CW) mlaza

mitralne regurgitacije i mana mu je što nije pouzdan kod postojanja mehaničke disinhronije: BLG, prisustva trajnog elektrostimulatora srčanog ritma, WPW sindroma i slično.

Pojava Tkivnog Doplera (TDI) omogućila je merenje brzine slabije pokretnih delova miokarda, epikarda i endokarda, kao i mitralnog anulusa. Razlika brzine kretanja epikarda u odnosu na endokard, tj. raznih delova srčanog mišića tokom srčanog ciklusa, predstavlja jako pouzdan parametar kontraktilnosti. Na ovaj način mogu da se prave mape u boji, sa tipično anatomskim strukturnim informacijama (78). Ova merenja su danas standardizovana, a lako se određuju putem dobro razvijenog softvera. Dokazano je da pokret septalnog dela mitralnog anulusa dobro korelira sa ejskcionom frakcijom. Dobar je pokazatelj longitudinalne funkcije LK (brzina 4,4 m/s se smatra pokazateljem longitudinalne disfunkcije LK) i prognostički faktor kod bolesnika sa AIM (79).

Strain i strain rate metoda je otkolonila osnovni nedostatak TDI, uticaj pomeranja čitavog srca na specifičan segment miokarda, jer upravo *strain* metoda meri samo deformaciju. Predstavlja jednu od varijacija TDI, koja putem visoke rezolucije prati regionalnu funkciju miokarda. TDI se u ovoj metodi koristi kako bi simultano merio brzine dva različita dela miokarda, kao i njihovo rastojanje. Pozitivan *strain* predstavlja relaksaciju, a negativan *strain* aktivnu kontrakciju između posmatranih segmenata. *Strain rate* posmatra i epikardno-endokardni gradijent brzina, te je još senzitivniji u smislu veoma rane detekcije regionalne kontraktilne disfunkcije (80).

Novije metode poput "*speckle tracking*"-a su uvele jedinstvene obrasce praćenja ehokardiografskog intenziteta piksela tokom srčanog ciklusa. Razmeštanje ovih piksela na bazalni, medijalni i apikalni segment komore omogućuje praćenje i rotacione funkcije leve komore, što se pokazalo kao klinički i prognostički značajan metod u proceni sistolne disfunkcije u AIM (81).

Trodimenzionalna (3D) i četvorodimenzionalna (4D) ehokardiografija je potisnula sve nedostatke jednodimenzionalne i dvodimenzionalne ehokardiografske metode u proceni globalne i regionalne sistolne funkcije LK, te se kao takva približila magnetnoj rezonanci. Ona je omogućila da svi segmenti budu obuhvaćeni u proceni kontraktilnosti, što se pokazalo kao veoma senzitivan i senzibilan parametar. Njenu primenu će utvrditi neka buduća istraživanja.

2.2. Zbirni indeks zidne pokretljivosti ("*Wall Motion Score Index*"-WMSI)

WMSI se koristi u praćenju regionalne kontraktilnosti miokarda leve komore. Kontraktilnost miokarda leve komore se procenjuje iz apikalnih preseka (četvoro-, dvo- i trošupljinskog), parasternalnog uzdužnog i poprečnog preseka. Ovo omogućuje kompletnu vizuelizaciju svih zidova leve komore i područje vaskularizacije sve tri koronarne arterije. Velika pažnja se mora posvetiti i jasnom prikazu ivica endokarda, radi procene pokreta zidova LK. Preporuka je pogledati pojedine segmente u kombinaciji apikalnih i parasternalnih prikaza, radi što bolje vizuelizacije i kompletne slike o njihovoj kontraktilnosti. Normalna kontraktilnost se ogleda u pomeranju endokarda u unutrašnjost šupljine LK, koja se tokom sistole smanjuje. Tokom sistole povećava se debljina zida leve komore od epikarda ka endokardu. Kod ishemije dolazi do

smanjenja stepena pomeranja endokarda i smanjenog sistolnog debljanja zida LK. To se jasno uočava poređenjem ishemičnog segmenta sa segmentom koji se normalno kontrahuje (82). Osim radijalnih pokreta, treba obratiti pažnju i na lateralne i rotacione pokrete LK, koji mogu uticati na stvaranje lažne slike očuvane kontraktilnosti. Segmentna kontraktilnost zidova LK se semikvantivno opisuje u 4 nivoa i tako su joj i dodeljeni brojevi, koji se kasnije sabiraju u ukupnom zbiru pokretljivosti zida leve komore (WMSI): normalna pokretljivost (1), hipokinezija (2), akinezija (3) i diskinezija (4). Hipokinezija znači smanjenje pokretljivosti endokarda i smanjeno sistolno debljanje; akinezija je potpuni gubitak pokreta endokarda i debljanja, dok kod diskinezije postoji sistolno ispupčenje ka spolja, bez sistolnog debljanja zida.

Promene u segmentnoj kinetici zidova LK koreliraju sa vaskularizacijom koronarnih arterija. Komora se deli na 3 dela: bazalni, medijalni i apikalni. Svaki od ovih delova je u korelaciji sa zidom leve komore. Prema poslednjim preporukama *EAE/ASE*, danas je u upotrebi sedamnaesto-segmentni model leve komore (75). Na ovaj način, bazalni i medijalni delovi LK obuhvataju po šest segmenata, dok su 4 apikalna. Ovaj model uključuje i apikalnu kapu, koja se najbolje vidi u apikalnom četvoro- i dvo-šupljinskom preseku. Šematski je to prikazano na slici 3 i 4.

Postoji i alternativna podela na šesnaesto- i osamnaesto- šupljinski model leve komore. Kod prvog, sve je isto kao i na 17- šupljinskom modelu LK, samo je apeks podeljen na 4 segmenta, bez apikalne kape. Na 18- šupljinskom modelu, apeks je podeljen na šest segmenta. Smatra se da je ova klasifikacija nepogodna za određivanje zbirnog rezultata zidne pokretljivosti miokarda (WMSI), te se danas koristi 17- šupljinski model, i to je preporuka *EAE/ASE* za sve neinvazivne metode srčanog imidžinga: ECHO, MRI, CT i SPECT (75).

WMSI se dobija tako što se svakom segmentu dodeljuje broj od 1 do 4, zavisno od individualne procene kontraktilnosti, oni se sabiraju i potom dele sa ukupnim brojem segmenata. Poptuno očuvana kontraktilnost ima WMSI jednak 1 (slika 4).

Na strani broj 29 su prikazane slike 3 i 4:

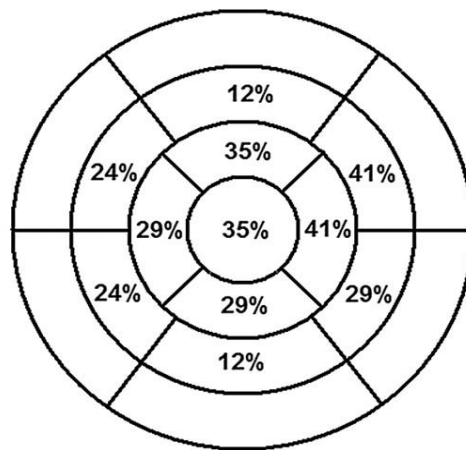
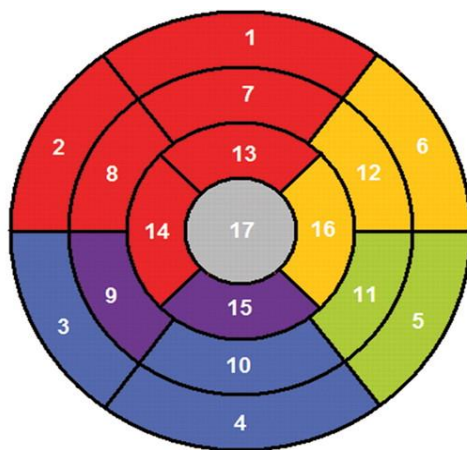
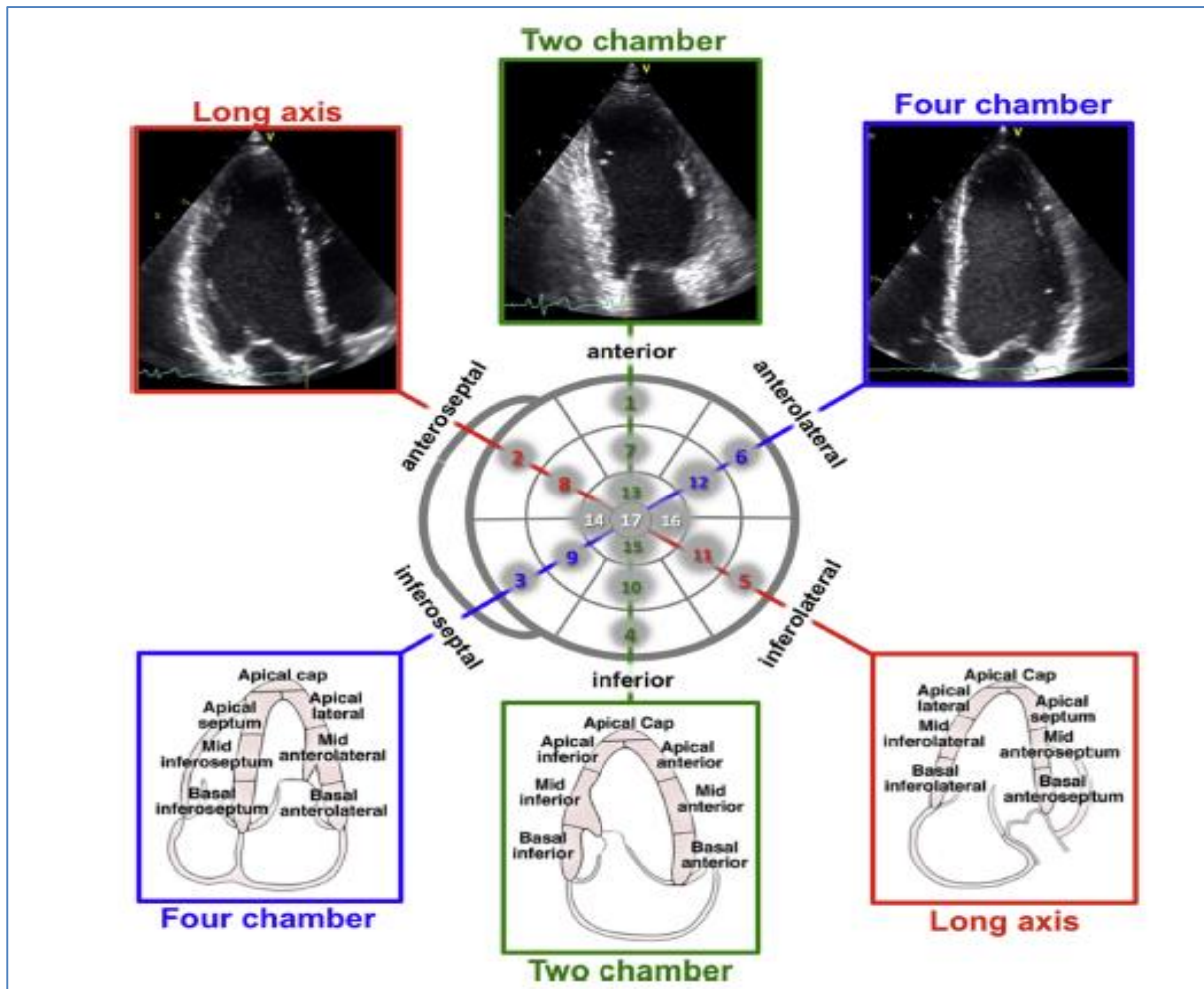
Slika 3. Sedamnaesto-šupljinski model leve komore.

Preuzeto od Lang, et al. (75)

Slika 4. Šematski prikaz određivanja WMSI na sedamnaesto-šupljinskom modelu leve komore i udeo vaskularizacije koronarnih arterija.

Slika preuzeta sa internet stranice:

<http://eurhEartj.oxfordjournals.org/content/30/24/3007>



- | | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|---|
| 1. Basal anterior | 7. Mid-anterior | 13. Apical anterior | ■ LAD |
| 2. Basal anteroseptal | 8. Mid-anteroseptal | 14. Apical septal | ■ RCA |
| 3. Basal inferoseptal | 9. Mid-inferoseptal | 15. Apical inferior | ■ LAD or RCA |
| 4. Basal inferior | 10. Mid-inferior | 16. Apical lateral | ■ LCX or LAD |
| 5. Basal inferolateral | 11. Mid-inferolateral | 17. Apex | ■ LCX or RCA |
| 6. Basal anterolateral | 12. Mid-anterolateral | | ■ LAD or RCA or LCX |

2.3. Dijastolna funkcije leve komore

Dijastolna funkcija leve komore predstavlja sposobnost LK da se aktivno relaksira nakon kontrakcije i pasivno raširi tokom punjenja. Fiziološki, dijastola se može podeliti na aktivnu fazu, fazu izovolumetrijske relaksacije i fazu pasivnog punjenja, a obe mogu biti narušene pod uticajem ishemije miokarda. Funkcionalno, pasivna faza dijastole se deli na 3 faze: 1) faza ranog punjenja, 2) diastaza i 3) faza kasnog (atrijalnog) punjenja (72).

Evolucija dijastolne disfunkcije je dosta kompleksna. Patofiziologija zavisi od unutrašnjih i spoljašnjih faktora, koji delujući na sam miokard utiču i na određene komponente dijastolne funkcije leve komore (83).

Relaksacija miokarda je aktivan proces koji determiniše fazu izovolumetrijske relaksacije i deo faze ranog punjenja. Faktor koji najviše utiče na relaksaciju miokarda jeste nastanak unutrašnje sile pritiska nakon sistole komore. Ostali uticaji su: povećana impedanca arterija, koja može ugroziti relaksaciju, povećanje intraćelijskog kalcijuma (kod ishemije), koji može odložiti ili produžiti relaksaciju i kao takav ugrožava ranu fazu punjenja dijastole, kao i nejednakost ili asinhronija između kontrakcije i relaksacije (npr. smetnje interventrikulrnog provođenja, blok grane), koje trošeći energiju miokarda dovode i do oštećenja relaksacije komora (72,83).

Komorska komplijansa je pasivan proces, koji obuhvata sve 3 faze punjenja komore. Unutrašnje komponente koje utiču na nju su krutost (eng. "*stiffness*") miokarda, koja nastaje usled difuzne fibroze i/ili infiltrativne bolesti (amiloidoza, hemohromatoza i sl.), kao i krutost komore koja nastaje zbog njene dilatacije i/ili hipertrofije. Na primer, uvećana leva komora sa smanjenom sistolnom funkcijom dovodi do povećanja end-sistolnog volumena, pomerajući krivu punjenja (volumen/pritisak) udesno. Dijastolno punjenje se odvija sa povećanim pritiskom usled povećanog volumena (84). Spoljašnji faktori koji utiču na komplijansu LK su sktrukture koje okružuju srce, kao na primer perikard (konstriktivni perikarditis, tamponada), desna komora (akutno opterećenje „desnog srca“) i pluća (promene intrapleuralnog pritiska).

Pored relaksacije miokarda i komorske komplijanse, na dijastolnu funkciju utiču i plućne vene, leva pretkomora i mitralni zalistak. Leva pretkomora i plućne vene su izvori punjenja leve komore i utiču na sve 3 faze punjenja. Povećan gradijent pritisaka između leve pretkomore i leve komore (kod povećanog preload-a) povećava rano dijastolno punjenje. Sa druge strane, smanjenje preload-a (primenom nitroglicerina, Valsavinim manevrom i sl.) smanjuje rano punjenje leve komore. Važi i obrnuto, komorsko punjenje ima uticaja na pritisak leve pretkomore. Tako na primer, usporena relaksacija može smanjiti rano punjenje LK, koje zatim dovodi do povećanog pritiska leve pretkomore (85). Povećan atrijalni pritisak će pomoći da se rano punjenje vrati u normalu (ovo se ehokardiografski pulsним Doplerom konstatuje kao „pseudonormalni“ mitralni utok). Tokom dijastaze, pritisci leve pretkomore i komore su gotovo jednaki. Tokom ove faze, punjenje LK je uzrokovano punjenjem preko plućnih vena, koje su odraz sistolne funkcije LK. Tokom sistole, baza srca se spušta naniže, što dovodi do pada pritiska u levoj pretkomori i

povećanog utoka kroz plućne vene. Pretkomorska sistola ima glavnu ulogu u kasnoj fazi komorskog dijastolnog punjenja. U stanju nekomplijantne leve komore, pretkomora predstavlja kompenzatorni mehanizam kod smanjenog ranog dijastolnog punjenja. Značaj pretkomorske kontrakcije na punjenje LK se menja spram životne starosti jedinke (83). Kod mladih ljudi, relaksacija LK je brza i gotovo 95% punjenja LK se odvija tokom rane faze. U srednjem životnom dobu, relaksacija LK je sporija, rano dijastolno punjenje se smanjuje, a doprinos pretkomorske kontrakcije u punjenju LK iznosi oko 30%. Kod osoba starijih od 65 godina, postoji dalje smanjenje relaksacije, sa udelom pretkomorske kontrakcije u punjenju LK na više od 50%. Stoga, kod starijih osoba se savetuje što agresivniji stav u lečenju atrijalne fibrilacije, kako bi se normalizovao udarni i minutni volumen (69,70).

Mitralna valvula ima uticaj na punjenje LK samo kod mitralne stenoze, kada je značajno smanjeno punjenje tokom rane faze i dijastaze (u mitralnoj stenozu pritisci leve pretkomore i komore nikada nisu jednaki), te je osnovna odlika mitralne stenoze konstantno nedovoljno punjenje LK.

Srčana frekvenca (SF) je jedna od odlika dijastolne funkcije, koja utiče na fazu relaksacije miokarda i sve 3 faze punjenja LK. Tokom bradikardije ($FS < 60/\text{min}$) najveći deo punjenja LK se odvija pre pretkomorske kontrakcije, dok u tahikardiji ($FS > 90/\text{min}$), gotovo da ne postoji faza ranog punjenja i dijastaze, te celokupno punjenje LK u tahikardiji, tj. celokupan minutni volumen, se dešava tokom atrijalne sistole (86).

Patofiziološke promene dijastolne funkcije leve komore u AIM

AIM utiče na obe komponente dijastolne funkcije, aktivnu i pasivnu fazu. Aktivna relaksacija je zavisna od preuzimanja citosolnog jonizovanog kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum i ekstracelularno, kao i od aktivacije aktinsko-miozinskih spojeva vijabilnih miocita. Svi ovi procesi zahtevaju energiju, koja je oštećena ishemijom i nekrozom u onoj meri u kojoj je smanjena kontraktilna funkcija. U AIM oštećenje dijastolne funkcije nastaje i usled elektromehaničke asinhronije, nesimultane kontrakcije infarktne segmenata, jer se pojedini segmenti miokarda kontrahuju i po završetku sistolne faze, pa čak i tokom ranog punjenja LK (87).

Kombinovani efekat oštećene relaksacije i povećanja pasivne krutosti miokarda dovodi do povećanja odnosa pritisak/volumen, te je veći pritisak punjenja neophodan kako bi održao end-dijastolni volumen. Oštećenje aktivne relaksacije i povećanje krutosti miokarda vodi povećanju pritiska punjenja leve komore, koji dalje uzrokuje povećanje pretkomorskog i plućnog pritiska i smanjenje fizičke tolerancije (88). Upravo povećan pritisak punjenja leve komore predstavlja sveukupni pokazatelj oštećene dijastolne funkcije. Pritisak punjenja LK može da se meri direktno, preko end-dijastolnog pritiska LK, srednjeg arterijskog pritiska ili plućnog kapilanog pritiska (PCW). Najčešće, AIM dovodi do povećanog pritiska punjenja LK i kao takav je udružen sa povećanim mortalitetom (87).

Glavna odrednica krutosti LK je pasivan otpor miocita da se rašire, što je komponenta ekstraćelijskog matriksa i debljine zida komore. AIM dovodi do oštećenja komplijanse stvaranjem intersticijalnog edema i fibroze. Usled smanjene sistolne funkcije LK, dolazi do povećanja end-sistolnog volumena i na taj način poremećenog odnosa volumen-pritisk. Nekoliko studija se bavilo ispitivanjem krutosti miokarda tokom akutne i hronične faze IM, a rezultat je bio da neki pacijenti imaju povećanu komplijansu nakon AIM, dok drugi imaju normalnu ili čak smanjenu i upravo povećana krutost miokarda nakon AIM predstavlja pokazatelj lošije prognoze (89).

Interpretacija između regionalne i globalne dijastolne funkcije nije još najbolje objašnjena, tj. uticaj ožiljnih segmenata na ostale delove LK. Delovi miokarda sa oštećenom relaksacijom i povećanom krutosti zida, uzrokuju nejednaku raspodelu odnosa *stress/strain* na ostale delove zida leve komore, što dalje ima klinički značaj na globalni aspekt dijastolne funkcije.

Uticaj na dijastolnu funkciju imaju brojna stanja, između ostalog arterijska hiperetenzija (HTA) i dijabetes melitus (DM). Postojanje dijastolne disfunkcije i pre AIM svakako povećava rizik, te bolesnici sa HTA i/ili DM mogu da razviju srčanu slabost i kod mnogo manjih IM (90,91). Nekada je pokazatelj prethodnog postojanja dijastolne disfunkcije povećan volumen leve pretkomore, kao posledica hronično povećanog pritiska punjenja LK. Brzine i vremena, merene Dopler metodom (PW, TDI), odražavaju pritisak punjenja u momentu merenja, dok volumen LA predstavlja njegov kumulativni efekat. Upravo stoga, uvećana leva pretkomora, rano nakon AIM može predstavljati snažan prediktor povećanog mortaliteta (92).

Ehokardiografska procena dijastolne funkcije leve komore u akutnom infarktu miokarda

Procena dijastolne funkcije je već odavno ušla u rutinsku praksu ehokardiografskih pregleda. Neizostavna je stavka kod bolesnika sa poremećajem perfuzije leve komore, posebno bolesnika sa AIM, jer ukazuje na tok bolesti, terapijski pristup, kao i prognozu bolesnika. Postoje brojni ehokardiografski parametri za proučavanje dijastolne funkcije. Od anatomskih treba pomenuti end-dijastolni volumen leve komore (EDVLV) i volumen leve pretkomore u sistoli (LAVs), indeksirani prema BSA (EDVLVI, LAVIs). Najveću kliničku primenu za procenu dijastolne funkcije ima evaluacija mitralnog utoka i protoka plućnih vena, kao i metoda merenja brzine pokreta mitralnog anulusa Tkivnim Doplerom (DTI). Za dijastolnu evaluaciju mitralnog protoka koristi se *pulsni (PW) Dopler* (75). U apikalnoj poziciji se transdjuser pozicionira tako da je volumni uzorak na vrhu mitralne valvule, jer su tu brzine najveće. Meri se maksimalna brzina ranog i kasnog punjenja leve komore - E i A talas, vreme izovolumetrijske relaksacije (IVRT), deceleraciono vreme (DT) i vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVCT). Iako je pojavom TDI pomalo zanemarena uloga utoka plućnih vena, ona još uvek ima kliničku primenu u proceni dijastolne funkcije. PW Doplerom u apikalnoj poziciji, sa postavljenjem volumnog uzorka na krak plućne vene, dobija se sistolna (S), dijastolna (D) komponenta plućnog utoka i pretkomorski Ar talas plućne vene (AR-"atrijal reverse flow"). Normalna vrednost odnosa S/D je 1.3-1.5. Sa povećanjem krutosti (*stiffnes-a*) komore i smanjenjem rastegljivosti (*compliance*), nepotpuno je

pražnjenje leve pretkomore, što rezultira povećanjem volumena i pritiska u njoj; samim tim se smanjuje utok plućnih vena u toku sistole, a povećava u toku dijastole, što se na krivi utoka vidi kao smanjenje odnosa S/D.

Pojava **Tkivnog Doplera**, engl. "*Tissue Doppler Imaging*"-a (**TDI**) napravila je pravu revoluciju u dijastologiji, jer se mere brzine pokreta tkiva: lateralnog i septalnog dela mitralnog anulusa (72,73). TDI se mere brzine pokreta mitralnog anulusa u toku brze faze punjenja (E') i kasne, pretkomorske faze punjenja (A'). Obično se određuju brzine na septalnom delu mitralnog anulusa (E's, A's) i lateralnom delu mitralnog anulusa (E'l, A'l), a zatim se određuje srednja vrednost ovih brzina (E'a, A'a).

Measurement	Age group (y)			
	16-20	21-40	41-60	>60
IVRT (ms)	50 ± 9(32-68)	67 ± 8(51-83)	74 ± 7(60-88)	87 ± 7(73-101)
E/A ratio	1.88 ± 0.45(0.98-2.78)	1.53 ± 0.40(0.73-2.33)	1.28 ± 0.25(0.78-1.78)	0.96 ± 0.18(0.6-1.32)
DT (ms)	142 ± 19(104-180)	166 ± 14(138-194)	181 ± 19(143-219)	200 ± 29(142-258)
A duration (ms)	113 ± 17(79-147)	127 ± 13(101-153)	133 ± 13(107-159)	138 ± 19(100-176)
PV S/D ratio	0.82 ± 0.18(0.46-1.18)	0.98 ± 0.32(0.34-1.62)	1.21 ± 0.2(0.81-1.61)	1.39 ± 0.47(0.45-2.33)
PV Ar (cm/s)	16 ± 10(1-36)	21 ± 8(5-37)	23 ± 3(17-29)	25 ± 9(11-39)
PV Ar duration (ms)	66 ± 39(1-144)	96 ± 33(30-162)	112 ± 15(82-142)	113 ± 30(53-173)
Septal é (cm/s)	14.9 ± 2.4(10.1-19.7)	15.5 ± 2.7(10.1-20.9)	12.2 ± 2.3(7.6-16.8)	10.4 ± 2.1(6.2-14.6)
Septal é/á ratio	2.4*	1.6 ± 0.5(0.6-2.6)	1.1 ± 0.3(0.5-1.7)	0.85 ± 0.2(0.45-1.25)
Lateral é (cm/s)	20.6 ± 3.8(13-28.2)	19.8 ± 2.9(14-25.6)	16.1 ± 2.3(11.5-20.7)	12.9 ± 3.5(5.9-19.9)
Lateral é/á ratio	3.1*	1.9 ± 0.6(0.7-3.1)	1.5 ± 0.5(0.5-2.5)	0.9 ± 0.4(0.1-1.7)

Tabela 1. Normalne vrednosti Dopler parametara za procenu dijastolne funkcije leve komore.

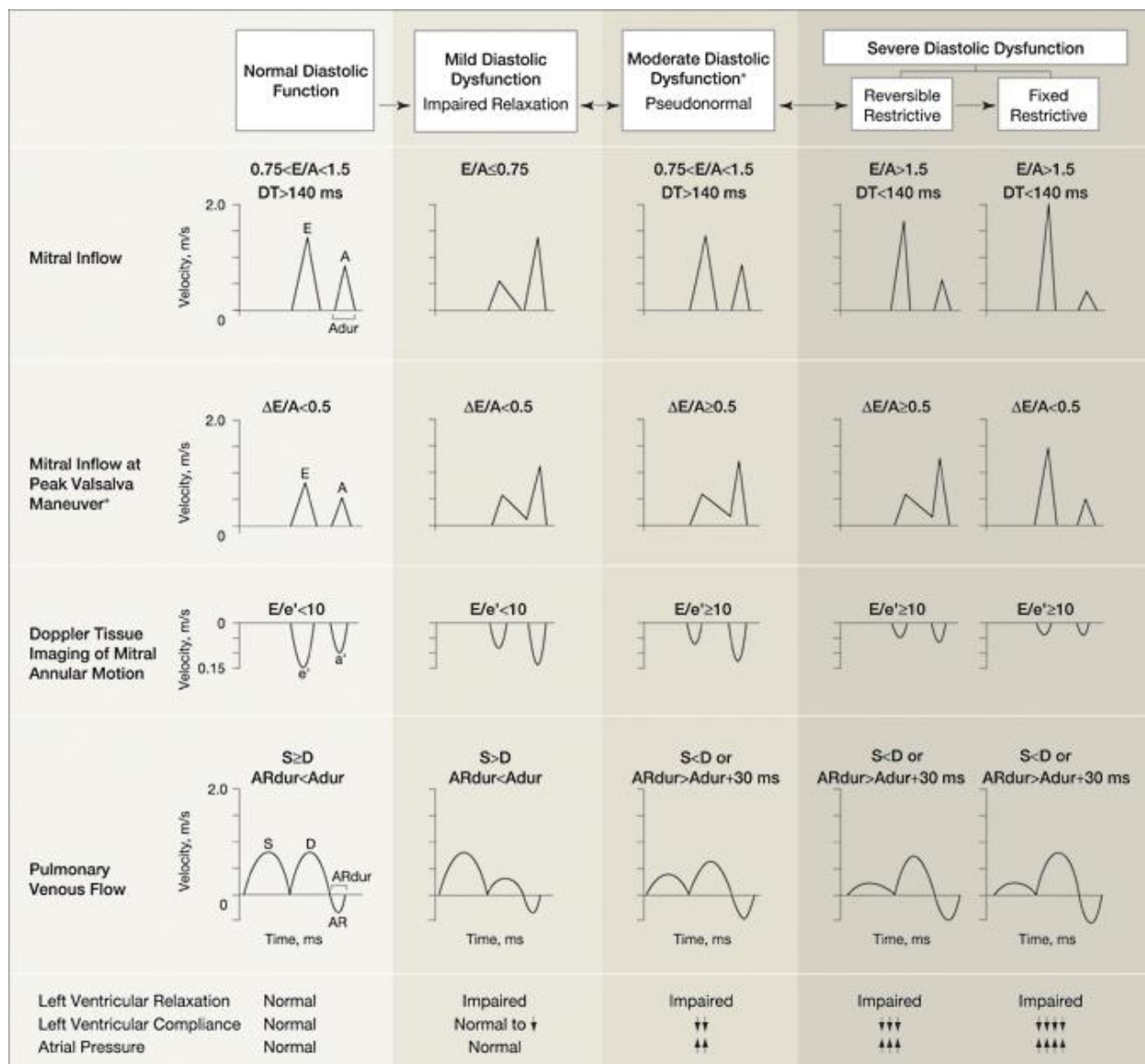
Preuzeto od Nagueh i saradnika (83)

Postoje tri osnovna tipa dijastolne disfunkcije leve komore, što je šematski prikazano slikom broj 5 (75, 93):

I tip: Abnormalna (usporena) relaksacija: $E/A < 0.8$, produženo je $IVRT \geq 100ms$ i $DT > 200ms$, $S/D > 1.5$, $E'a < 0,8m/s$, $E/E'a < 8$; $E'a < A'a$.

II tip: Pseudonormalizacija: $E/A = 0.8-1.5$ (smanjuje se za 50% tokom Valsavinog manevra), nepromenjeno $IVRT$ i DT ; $S/D < 1$; $E/E'a = 9-12$; $E'a < A'a$; $Ar-A \geq 30ms$.

III tip: Restriktivni tip: $E/A \geq 2$, skraćeno $IVRT \leq 60ms$ i $DT < 160ms$; $S/D < 0.25$, smanjene $E'a$ i $A'a$, $E/E'a \geq 13$ (na septalnom 15, a lateralnom 12).



Slika 5. Dopler kriterijumi za klasifikaciju dijastolne disfunkcije. Preuzeto od Redfield, et al. (93)

Odnos ranog E'a talasa prema kasnom A'a talasu (koji predstavljaju dve maksimalne brzine kretanja mitralnog anulusa u toku dijastole), smatra se najpouzdaniji parametar za procenu dijastolne funkcije ($Ea/A'a$). Normalne vrednosti su prikazane u tabeli 1 (75,79,83). Naime, kod povećane krutosti leve komore povećan je odnos pokreta mitralnog anulusa u toku sistole pretkomore, u odnosu na ukupni pokret anulusa u dijastoli, što se vidi kao $E'a < A'a$.

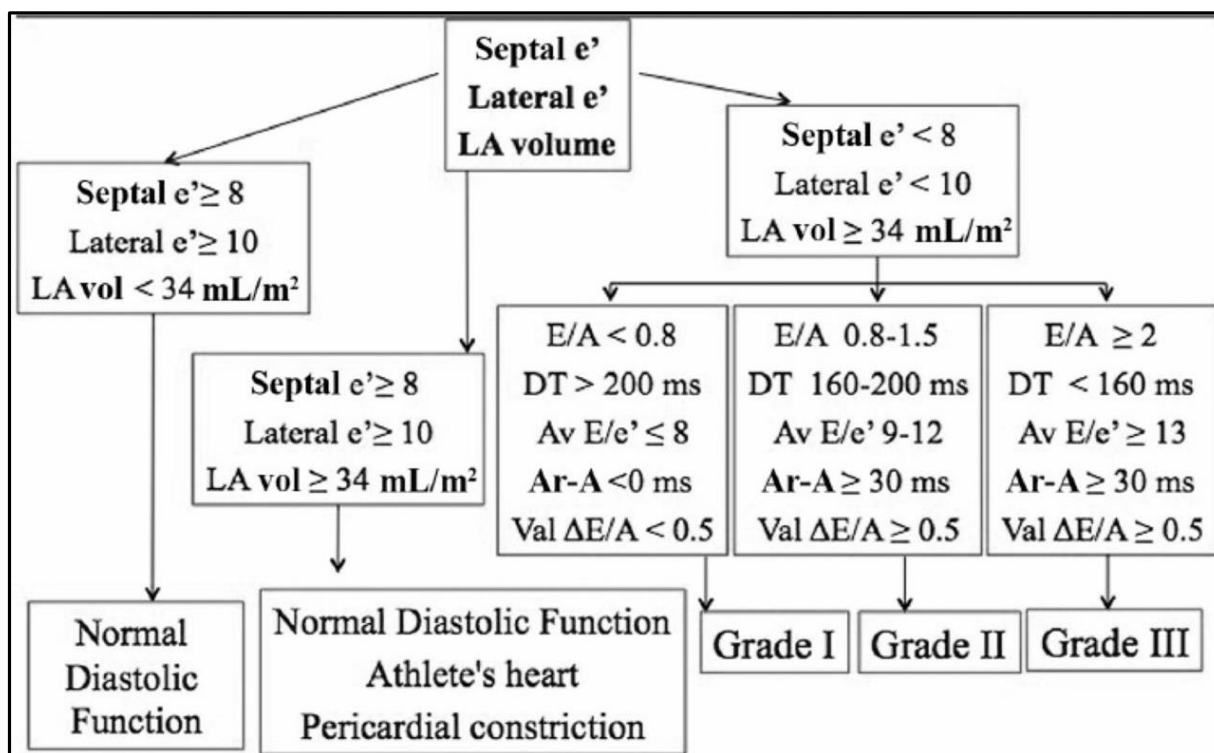
Odnos brzina $E/E'a$ talasa pokazuje korelaciju sa pritiskom punjenje leve komore, tj. plućnim kapilarnim pritiskom (PCW). To je prikazano u tabeli 2 (94). Korisno je navesti da se u poslednje vreme u svetu sve veća pažnja pridaje neinvazivnom monitoringu, u odnosu na invazivni, te ehokardiografija, sa svim svojim karakteristikama, zauzima zasluženu vodeću ulogu.

E/E'a	PCW (mmHg)
<10	<15
10-15	18-20
>15	>20

Tabela 2. Odnos E/E'a i PCW (mmHg). Preuzeto od Lang, et al (94).

U proceni dijastolne funkcije od značaja su svakako i produženo vreme izovolumetrijske kontrakcije (IVRT), kao i deceleraciono vreme (DT). Relaksaciono vreme se odnosi na ranu fazu dijastole, energetski zavisnu fazu izovolumetrijske relaksacije komora, tokom koje dolazi do deponovanja jona kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum, te produženo vreme IVRT predstavlja prvi pokazatelj dijastolne disfunkcije komore (87).

Index miokardne performanse (MPI) ili Tei index, koji se više koristi za procenu sistolne funkcije leve komore, predstavlja odnos ukupnog sistolnog vremena prema ejekcionom vremenu (ET). Izračunava se prema formuli: $MPI = (IVRT + IVCT) / ET$. Normalna vrednost je 0.40, a pogoršanje funkcije LK povećava vrednost (on prati kako sistolnu, tako i dijastolnu funkciju).



Slika 6. Praktična šema za određivanje dijastolne funkcije. Preuzeto od P.Lancellotti, et al (73).
(av-prosečan (average); Val-vrednosti tokom Valsavinog manevra)

Na slici 6, prikazana je praktična šema za procenu dijastolne disfunkcije u kliničkoj praksi, koji su dali P.Lancellotti i saradnici, koja je uvrštena u preporuke Evropskog ehokardiografskog udruženja za akutno zbrinjavanje koronarnih bolesnika ("*European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association*") (73).

3. ANGIOLOŠKI PARAMETRI PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE

Rano i održivo otvaranje infarktne arterije je glavni terapijski cilj u STEMI, bilo da se radi o pPCI ili spašavajućoj ("rescue") PCI.

3.1. Lokalizacija i kompleksnost lezije infarktne arterije

Angiografska segmentna analiza prednje silazne koronarne arterije (RIA) je sledeća: proksimalni segment od ostijuma do prve septalne ili dijagonalne grane (S1 ili D1), medijalni segment od S1 ili D1 do druge dijagonalne grane (D2), iza koje se prostire distalni segment RIA. Protok kroz epikardne koronarne arterije i protok kroz miokard ima glavni uticaj na klinički tok u AIM, te danas postoje važni angiografski parametri, koji mogu imati ključni značaj za prognozu STEMI pacijenata (95).

Dokazano je da kompleksnost lezije ima uticaja na uspešnost interventne procedure (PCI). Prema preporukama ACC/AHA postoji A, B i C tip lezija (95). Tip A lezije su nisko rizične, sa velikim uspehom rešavanja (>85%): diskretne, koncentrične, glatkih ivica, gotovo bez kalcifikacija, neostijalne, bez zahvatanja velikih grana i bez prisustva tromba, nikada potpuno okluzivne. Tip B je umerenog rizika, sa uspešnošću rešavanja 60-85%. To su lezije koje su tubularne, ekscentrične, iregularnih kontura, sa umerenom angularnošću i značajnim kalcifikacijama, ostijalne, često sa prisutnom umerenom tortuoznošću proksimalnog segmenta; bifurkacione lezije, lezije sa prisutnim trombovima, kao i totalne okluzije nastale unutar poslednja 3 meseca. Tip C su visoko rizične, sa uspešnošću rešavanja manjom od 60%: difuzne, sa velikom tortuoznošću proksimalnih segmenata, sa ekstremnom angulacijom, često na mestima gde nije moguća protekcija velikih grana; zatim degenerativni venski graftovi sa trošnim lezijama i okluzije starije od 3 meseca.

3.2. TIMI protok i stepen miokardnog ispiranja ("blush grade")

Postoje razne klasifikacije za procenu ostvarenog protoka nakon trombolitičke terapije kod pacijenata sa AIM. Jedna od najprihvaćenijih, i u praksi visoko primenjivana semikvantitativna metoda, je klasifikacija trombolize infarkta miokarda, engl. "*Thrombolysis in Myocardial Infarction*" (skraćeno TIMI) klasifikacija, prema kojoj angiografski stepen perfuzije nakon pPCI može imati 4 stepena (96):

- TIMI 0 (bez perfuzije): tokom angiografije, iza mesta okluzije se ne registruje anterogradni protok.
- TIMI 1 (otvaranje bez perfuzije): tokom angiografije kontrast prolazi distalno od mesta okluzije infarktne arterije, ali je ne prebojava.
- TIMI 2 (delimična perfuzija): tokom angiografije kontrast prolazi distalno od mesta okluzije infarktne arterije, prebojava je, ali je brzina prolaska kontrasta distalno od okluzije značajno sporija nego u drugoj koronarnoj arteriji ili u koronarnom krvnom sudu proksimalno od mesta okluzije.

- TIMI 3 (potpuna perfuzija): tokom angiografije potpuno je otvoren krvni sud, distalno od mesta okluzija i brzina protoka kontrasta je ista u proksimalnom i distalnom delu koronarne arterije, u odnosu na mesto okluzije, ali i u odnosu na druge (neinfarktne) arterije.

Međutim, sama po sebi TIMI klasifikacija, nije dovoljna za procenu uspešnosti pPCI. Tako se u angiološkim laboratorijama razvila i druga semikvantitativna metoda za procenu tkivne perfuzije nakon pPCI, tzv. stepen miokardnog ispiranja, u svetskoj literaturi poznat kao "*myocardial blush grade*" ili samo skraćeno "*blush grade*". Ovom metodom se posmatra punjenje i pražnjenje kontrasta infarktne miokarda nakon PCI. Danas se primenjuje za dalju rekvalifikaciju pacijenata sa TIMI 3 protokom i to se definiše kao TIMI stepen perfuzije miokarda, engl. "*TIMI Myocardial Perfusion Grade*" (skraćeno **TMPG**), a prema najvećem ispitivanju Gibsona i saradnika, TIMI stepen je udružen i sa mortalitetom bolesnika sa AIM (95,97):

- TMPG-0 (nemogućnost prolaska kroz mikrovaskularnu mrežu): u području "*culprit*" lezije postoji minimalno ili uopšte ne postoji prebojavanje mlečnog stakla ("*blush*"-a) ili opacifikacije miokarda, što ukazuje na nepostojanje perfuzije tkiva. Stopa mortaliteta iznosi 6,2%.
- TMPG-1 (sporo prebojavanje, ali bez napuštanja mikrovaskulature): u području "*culprit*" lezije postoji prebojavanje mlečnog stakla ("*blush*"-a) ili opacifikacije miokarda, ali se ne ispira iz mikrocirkulacije i ostaje prisutna do sledeće inicijacije kontrasta, obično oko 30 sekundi). Stopa mortaliteta iznosi 5,1%.
- TMPG-2 (odloženo prebojavanje i ispiranje mikrovaskularne mreže): u području "*culprit*" lezije postoji prebojavanje tipa mlečnog stakla ("*blush*"-a) ili opacifikacije miokarda, koje se dugo održava, sve do kraja faze potpunog ispiranja (tzv. "*washout*" faze), što je obično unutar 3 srčana ciklusa. Stopa mortaliteta iznosi 4,4%.
- TMPG-3 (normalno prebojavanje i ispiranje mikrovaskularne mreže): u području "*culprit*" lezije postoji prebojavanje tipa mlečnog stakla ("*blush*"-a) ili opacifikacije miokarda, potpuno jednako u odnosu na delove miokarda koji nisu zahvaćeni infarkt, a kontrastno sredstvo potpuno nestaje do kraja faze potpunog ispiranja. Nalaz ukazuje na urednu perfuziju tkiva. Stopa mortaliteta iznosi 2%.

3.3. Mikrovaskularna opstrukcija ("*no-reflow*")

Neadekvatna perfuzija miokarda nakon uspešne mehaničke rekanalizacije infarktne arterije se često opisuje kao "*no-reflow*" fenomen. Dijagnoza "*no-reflow*" fenomena se postavlja kada je post-proceduralni TIMI protok <3, ili u slučaju TIMI protoka jednakog 3, a miokardnog "*blush grade*"-a 0 ili 1; kao i kada je rezolucija ST segmenta 4h nakon procedure <70% (98).

Klinička prezentacija "*no-reflow*" fenomena se ogleda sa perzistentnim bolovima u grudima i kliničkom nestabilnošću pacijenta: pojavom ventrikularnih aritmija, akutnom srčanom slabosti,

pa čak i rupturom miokarda. Upravo stoga, utvrđena je linearna korelacija "no-reflow" fenomena sa malignim aritmijama, nižom ejectionom frakcijom i mortalitetom (99).

Dijagnoza se može postaviti i primenom EKG-a, jer se smatra da je neadekvatna rezolucija ST segmenta jedan od pokazatelja ovog fenomena, posebno ako je manja od 70% u prva 4 sata nakon reperfuzije. Pored neadekvatne rezolucije ST segmenta, pojava novog Q zupca u EKG-u može postaviti sumnju na ovaj fenomen. U smislu dijagnostike "no-reflow" fenomena veoma je pogodna neinvazivna metoda kontrastne ehokardiografije, jer se mehurići kontrastnog sredstva najviše zadržavaju u kapilarima, koji čine oko 90% mikrocirkulacije (100). Na ovaj način se jednostavno mogu izdvojiti pacijenti bez adekvatne reperfuzije, koja je važan prediktor loše prognoze bolesnika nakon pPCI. Veći centri nastoje da ovu metodu uvrste u rutinsku primenu. Postoje i druge neinvazivne dijagnostičke metode, kao što su pozitronska emisiona tomografija (PET), scintigrafija miokarda i magnetna rezonanca sa kontrastom (MRI). No, naravno, angiološka dijagnostika (TIMI, "blush grade" i TMNG klasifikacija) predstavlja zlatni standard za dijagnozu "no-reflow" fenomena, posebno sa primenom novijih metoda i tehnika: intrakoronarnog Doplera, virtuelnog histološkog intravaskularnog ultrazvuka i intrakoronarnog merenja pritiska.

U terapiji "no-reflow" fenomena koriste se razni intrakoronarni vazodilatatori, kao što su: verapamil, adenozin, GP IIb/IIIa blokatori (najčešće abciximab), natrijum-nitroprusid, diltiazem, nikoradil, papaverin, adrenalin, nitroglicerol, nikardipin i slično. Kliničke studije nisu dokazale njihov veći benefit u odnosu na krajnji ishod. Isto važi i za manuelnu aspiraciju tromba, koja se uveliko koristi u praksi radi prevencije distalne embolizacije tokom pPCI, jer se veruje da će se tako poboljšati mikrovaskularna reperfuzija i smanjiti smrtnost od neželjenih događaja (287,288). Naravno, ostaje na budućim studijama i istraživanjima da ukažu na adekvatan tretman "no-reflow" fenomena, prevashodno na značaj njegove rane dijagnostike, a u cilju smanjenja mortaliteta i morbiditeta pacijenata nakon akutnog STEMI.

4. POST-INFARKTNO REMODELOVANJE LEVE KOMORE

Remodelovanje leve komore je proces kojim dolazi do njene promene u veličini, obliku i funkciji, pod dejstvom mehaničkih, neurohumoralnih i genetskih faktora. Fiziološko remodelovanje se javlja tokom normalnog rasta i razvoja jedinke, dok patološko remodelovanje može da nastane kao posledica infarkta miokarda, raznih oblika kardiomiopatija, arterijske hipertenzije i valvularne bolesti srca.

Prema svetskim podacima, u 10-35% bolesnika nakon AIM dolazi do razvoja remodelovanja LK i nastanka srčane slabosti (104). To je razlog zašto ova patologija i dalje pobuđuje veliko interesovanje u kardiologiji, a u cilju unapređanja opšteg zdravlja stanovništva.

4.1. Patofiziologija i podela post-infarktne remodelovanje leve komore

Pojam post-infarktne remodelovanje datira dosta davno. Još 1935. godine Tennant i Wiggers su prvi konstatovali promene u strukturi i funkciji miokarda nakon okluzivne koronarne bolesti (105).

Post-infarktne remodelovanje LK je kompleksan patološki proces koji dovodi do promene u izgledu miokarda i endokavitarnim volumenima nakon AIM. Ovaj proces nastaje rano u akutnoj fazi IM i ima tendenciju da se nastavi u kasnijem vremenskom periodu uzrokujući disfunkciju LK i teži oblik srčane slabosti (106). Čak i danas, kada postoje savremeni oblici fibrinolitičke terapije i pPCI, koji spašavaju živote u akutnoj fazi IM, uz primenu velikog broja lekova koji utiču na proces remodelovanja, i dalje zaostaje značajan procenat nepotpune reperfuzije miokarda, koja dovodi do disfunkcije i remodelovanja LK.

Nekroza miocita, koja nastaje kao posledica akutnog infarkta miokarda, pokreće čitavu kaskadu biohemijskih intracelularnih procesa, koji dalje iniciraju i postepeno moduliraju reparativne promene u vidu dilatacije, hipertrofije i formiranja kolagenog ožiljka. Ovo može trajati od nekoliko meseci do nekoliko nedelja, što zavisi od veličine, lokalizacije, transmuralnosti infarkta, obima „ošamućenog miokarda“, prohodnosti infarktne arterije i nekih lokalnih faktora. Promene koje nastaju rano, unutar prvih nekoliko sati AIM, određuju veličinu infarktne područja.

Miokard se sastoji od 3 građivne komponente: miocita, ekstracelularnog matriksa i kapilarne mikrocirkulacije, što sve zajedno predstavlja jedinstvenu kontraktilnu jedinicu. Infarkt miokarda dovodi do aktivacije inflamatorne reakcije usled ishemije, tj. dolazi do migracije makrofaga, monocita i neutrofila u infarktne područje. Ovo dalje izaziva intracelularnu i neurohumoralnu aktivaciju, kako bi se lokalizovao inflamatorni odgovor (107). Iz neutrofila aktivira se matriksna metaloproteinaza i drugi proteolitički enzimi (prevedeno serumске proteinaze), dolazi do destrukcije kolagenog tkiva, klizanja ćelija miokarda i istezanja samih miocita. Na životinjskom modelu, Olivetti i saradnici, su u svojoj studiji (300) pokazali da postoji akutna faza lateralnog klizanja ("*slippage*") miokarda u infarktnoj zoni, što stvara progresivnu dilataciju leve komore (108). To je poznato istezanje infarktne miokarda, koje se najčešće javlja u toku ranog post-infarktne remodelovanja LK. Promena u cirkulaciji, koja je nastala kao posledica gubitka miocita, dovodi do stimulacije simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema, kao i oslobađanja natriuretskog peptida (107). U poslednje vreme se dosta velika pažnja pridaje i nastanku oksidativnog stresa, koji ima značajnu ulogu u patogenezi ožiljavanja miokarda i remodelovanja LK nakon IM (109). Smatra se da oksidativni stres nastaje posredstvom reaktivnog kiseoničnog faktora (ROS- "*reactive oxygen species*") i lokalno stvorenog angiotenzina II. ROS posreduje u reparaciji miokarda aktiviranjem nuklearnog faktora kapa tankog lanca, pojačivača aktivacije B ćelija (NF-κB) i njegove pro-inflamatorne kaskade, povećavajući stvaranje fibrogenih citokina. Lokalni angiotenzin II reguliše remodelovanje srca stimulacijom nikotinamid-adenin dinukleotidin fosfat oksidaze (NADPH), koja dalje povećava produkciju ROS i sintezu beta transformišućeg faktora rasta (110). Blokodom neurohumoralne aktivnosti može se

sprečiti nastajanje komorskog remodelovanja i prevenirati progresiju srčane slabosti, tj. primenom ACE inhibitora, AT1 blokatora i antagonista aldosterona. Cilj budućih istraživanja biće regulacija oksidativnog stresa, kao značajnog patogenog faktora remodelovanja i disfunkcije LK.

Ekspanzija infarkta nastaje unutar prvih sati oštećenja miocita i dovodi do istanjenja i izduženja zida, dilatacije komore i povećanja sistolnog i dijastolnog pritiska na zid, engl. "*wall stress*". U ranoj fazi IM, iako dolazi do povećanja end-sistolnog i end-dijastolnog volumena leve komore, aktiviraju se adaptivni mehanizmi susednog, neinfarktne miokarda, a sve u cilju očuvanja minutnog volumena (105). Primarno dolazi do hipertrofije, koja nastaje usled mehaničke stimulacije, istezanja, ali i oslobađanjem pomenutih humoralnih produkata: norepinefrina, angiotenzina II, endotelina i faktora rasta. Mikroskopski, ova hipertrofija miocita se ogleda u povećanju volumena ćelije i do 70%, kao i u muralnoj hipertrofiji, ali bez promene u dužini sarkomere. Ekspanzija infarkta uzrokuje i deformaciju u graničnoj zoni, kao i u udaljenom miokardu, koji dalje menjaju Frenk-Starlingov odnos i povećavaju skraćenje miokarda. Povećano skraćenje miokarda i ubrzanje srčane frekvence (usled simpatikomimetske aktivnosti i povećane produkcije kateholamina) uzrokuje hiperkinetske pokrete neinfarktne miokarda i privremenu cirkulatornu kompenzaciju. To je pravi primer kako akutni odgovor adrenergičkog nervnog sistema dovodi do pozitivnog inotropnog i hronotropnog odgovora. Uz to, natriuretski peptid smanjuje intravaskularni volumen i sistemsku vaskularnu rezistencu, normalizuje punjenje komore i popravljaju pumpnu funkciju (107). Međutim, vremenom dolazi do iscrpljivanja hipertrofije kao adaptivnog mehanizma; dolazi do promene u obliku LK iz elipsoidnog u sferični, a prema Laplasovom zakonu, ovo dalje vodi u povećanje dijastolnog i sistolnog pritiska na zid LK ("*wall stress*"). Usled promene geometrije LK, dolazi i do dilatacije mitralnog anulusa ili disfunkcije papilarnih mišića, tj. mitralne regurgitacije i pogoršanja remodelovanja LK. Ukoliko se ne sprovede odgovarajući tretman za smanjenje remodelovanja LK i smanjenje pritiska na zid miokarda, neizostavno će doći do progresije remodelovanja i srčane slabosti (106). Dakle, post-infarktno remodelovanje predstavlja adaptivni mehanizam u smislu hipertrofije miocita i promena u komorskoj arhitekturi, kako bi se distribuirao povećani pritisak na zid miokarda, ali i stvaranje kolagenog ožiljka od strane ekstraćelijskog matriksa, u svrhu stabilizacije sila širenja i prevencije dalje deformacije LK.

Post-infarktno remodelovanje se okvirno deli na **ranu** (<72h) i **kasnu** (>72h) **fazu**. U ranoj fazi dolazi do ekspanzije infarktne zone, što je razlog za nastanak rane post-infarktne aneurizme LK (istanjenje i ispupčenje zida miokarda). Komplikacije ranog remodelovanja su, ustvari, mehaničke komplikacije AIM: rupture slobodnog komorskog zida ili septuma, kao i ruptura papilarnog mišića sa akutnom ishemijskom mitralnom regurgitacijom. U ovoj fazi, kardiogeni šok je vodeći uzrok intrahospitalnog mortaliteta (104-106). U kasnom remodelovanju nastaje dilatacija leve komore (koja je vremenski zavisna), promena oblika leve komore i hipertrofija zida. Naime, povećan pritisak na zid dovodi do dalje dilatacije, formiranja ožiljka i smanjenja funkcije leve komore. Komplikacije kasnog remodelovanja LK su nastanak ishemijske kardiomiopatije i hronične mitralne insuficijencije.

Otkad je primarna koronarna angioplastika preuzela vodeće mesto u rešavanju akutnog infarkta miokarda, prosečno preživljavanje se popravilo, ali na uštrb povećanja incidence progresivne srčane slabosti (106). Ishemijska reperfuziona terapija uzrokuje niz događaja koji mogu rezultirati u prediktivnim promenama strukture i funkcije leve komore, što dalje može izazvati kongestivnu srčanu slabost. U prvih nekoliko dana posle otvaranja infarktne arterije dolazi do klizanja i istezanja miocita u infarktnoj zoni. Kasno remodelovanje izaziva promene i u neishemijskom miokardu kao odgovor na proces prilagođavanja dodatnom opterećenju usled dilatacije leve komore (111).

4.2. Primena ehokardiografije u dijagnostici post-infarktne remodelovanja leve komore

Post-infarktne remodelovanje je progresivan proces dilatacije miokarda koji dovodi do srčane slabosti i kasnijeg mortaliteta (104). Upravo stoga, rano otkrivanje remodelovanja LK ima vodeću ulogu u postavljanju prognoze i odluci za optimalni tretman bolesnika sa dilatacijom srca. U poslednje vreme smo svedoci razvoja velikog broja tehnika (eng. "imaging") koje su u mogućnosti da daju što precizniju dijagnozu remodelovanja LK (82). Ehokardiografija je brza, efikasna i jednostavna neinvazivna metoda i još uvek najviše primenjivana za dijagnostiku ove patologije.

Dvodimenzionalna (2D) i M-mod ehokardiografija daje osnovnu informaciju o debljanju zida miokarda i pokretima endokarda nakon AIM, kao i o sistolnoj i dijastolnoj funkciji srca. Danas postoje i savremenije ehokardiografske metode: trodimenzionalna i četvorodimenzionalna (*real-time* 3D i 4D) ehokardiografska metoda, tkivni Dopler (TDI), kontrastna ehokardiografija, kao i tehnike za merenje deformiteta miokarda (*strain rate* tehnike), koje daju još veću senzitivnost i specifičnost u dijagnostici (112).

Prema svetskim podacima, post-infarktne mortalitet je i dalje visok (oko 12%), iako danas postoje napredne metode lečenja, uključujući interventne procedure i savremene medikamente. Značajna je proporcija smrtnosti usled ranog remodelovanja LK. Rani remodeling LK se ogleda kao formiranje rane aneurizme i akutnih mehaničkih komplikacija: ruptur slobodnog zida miokarda ili interventrikularnog septum i akutna mitralna regurgitacija (73). Za ova životno ugrožavajuća stanja, koja najčešće zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju, ehokardiografija je prvi izbor u dijagnostici.

Rana aneurizma leve komore se definiše kao diskinetični segment, koji u dijastoli ima nepravilan izgled. Kao što je napomenuto, rano remodelovanje predstavlja istanjenje zida i njegovo izduživanje. Stoga, prava aneurizma se nalazi u području istanjenog infarktne miokarda. Sa kliničkog stanovišta, veoma je važno odrediti koji je procenat diskinetičnog područja, jer su istraživanja pokazala linearnu korelaciju progresivnog procesa remodelovanja LK: 20% diskinetičnog područja miokarda u akutnoj fazi IM je prediktor kasnog remodelovanja LK i pojave

post-infarktne aneurizme, dok je 50% diskinetičnog područja AIM prediktor kasnijeg nastanka ishemijske kardiomiopatije (61).

Kasno remodelovanje se definiše kao dilatacija miokarda i promena geometrije leve komore, gubitak funkcionalne rezerve srca i pogoršanje sistolne i dijastolne funkcije LK (84). Sa kliničkog stanovišta, kasno remodelovanje se prezentuje kao: aneurizma LK, ishemijska kardiomiopatija (IKMP) i hronična mitralna regurgitacija (75). Ehokardiografija je dostupan i pouzdan metod za dijagnostiku kasnog remodelovanja LK, važan prognostički faktor i glavno sredstvo za postavljanje indikacija za kasnije hirurško lečenje.

Kasna aneurizma leve komore predstavlja diskinetični deo LK, koji ima nepravilan sistolno-dijastolni izgled, koji se zadržava nekoliko meseci nakon AIM. Najčešće se viđa apikalna aneurizma LK, ali se opisuje i veliki broj aneurizmi bazalno-inferiornog segmenta LK (72). Ehokardiografija na jednostavan i brz način identifikuje postojanje aneurizme i daje osnovne anatomske informacije za kardiohiruršku intervenciju. Tako, koristeći 2D i Dopler tehniku, može se konstatovati: lokalizacija, dimenzija, zona demarkacije-vrat aneurizme, debljina zida miokarda u području aneurizme, prisustvo tromba, kao i kinetika ostalih segmenata LK (75).

Ishemijska dilatativna kardiomiopatija je kompleksan proces koji dovodi do progresivne dilatacije srca, globalne disfunkcije i srčane slabosti kod bolesnika nakon IM. Ehokardiografijom mogu da se utvrde strukturalni i funkcionalni srčani parametri u daljoj kardiovaskularnoj prognozi. Upravo stoga, IKMP se definiše kao istanjenost miokarda i nepravilni pokreti endokarda koji rezultiraju u dilataciji srčane šupljine i velikom sferičnom indeksu (82). Koristeći standardne ehokardiografske metode, ali i novije poput 3D i 4D tehnike, tkivnog Doplera i *strain* metode, možemo proceniti volumene i izgled LK, sistolnu i dijastolnu funkciju LK, funkciju desne komore i vijabilnost miokarda.

Ehokardiografski se remodelovanje leve komore definiše kao povećanje end-dijastolnog volumena leve komore za 20% i više, nakon minimum 6 meseci, u odnosu na inicijalnu vrednost, merenu u akutnoj fazi IM (75,94).

Tei indeks je noviji ehokardiografski parametar koji evaluira sistolnu i dijastolnu funkciju LK. Savremena istraživanja su utvrdila da je Tei indeks nezavisan prognostički faktor u proceni mortaliteta i remodelovanja LK kod pacijenata nakon AIM (77). Ukoliko je Tei indeks veći od 0.09, to je lošiji prognostički aspekt ovih pacijenata (75).

Pacijenti sa IKMP imaju veću incidencu mortaliteta. Ovo je povezano i sa disfunkcijom desne komore nakon AIM. Za procenu sistolne funkcije desne komore u ehokardiografiji koristi se TAPSE ("*tricuspid annular plane systolic excursion*")- pokret otklona anulusa trikuspidne valvule u sistoli i njegova normalna vrednost varira od starosne dobi pacijenata (75).

Evaluacija strukture LK i funkcionalnih parametara je esencijalna kod pacijenata sa IKMP, radi njihove prognoze i odluke o daljem tretamanu. Novije ultrasonografske tehnike, poput *real*

time 3D i 4D ehokardiografske tehnike, mogu da naprave potpunu trodimenzionalnu rekonstrukciju srčane šupljine. Ove metode precizno mere volumene LK i njenu funkciju kod pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom, a posebno aneurizmom LK (112). Tkivni Dopler (TDI) meri brzinu kontrakcije i relaksacije miokarda, kao i mehaničkog aktivacionog vremena, koje daje uvid u komorski sinhronizam. *Strain rate* metoda, određujući deformaciju miokardnih segmenata, predstavlja, značajan metod za procenu asinhronije LK nakon AIM (81). Prema novijim istraživanjima postoji značajna pozitivna korelacija između sistolne asinhronije LK (merene tkivnim Doplerom) i veličine infarkta, dok su ESVLV i EDVLV u negativnoj korelaciji sa EF leve komore (110).

Zajedno sa sistolnom funkcijom LK, dijastolna disfunkcija je važan funkcionalni aspekt u remodelovanju LK. Učestalost dijastolne disfunkcije kod pacijenata sa AIM iznosi oko 25% (104). Obe fiziološke faze dijastole, aktivna relaksacija i pasivno punjenje su oštećene ishemijom u AIM. Aktivna relaksacija miokarda je usporena u akutnom infarktu, dok se krutost (*stiffness*) miokarda menja zavisno od veličine infarkta i remodelovanja LK. Upravo dijastolna disfunkcija ima glavnu ulogu u patofiziologiji srčane slabosti, bez obzira na očuvanu ili sniženu sistolnu funkciju LK (106). Ehokardiografija je pouzdan neinvazivni metod za određivanje pritiska punjenja LK tj. dijastolne funkcije.

U ranoj fazi, infarktno tkivo je edematozno, sa ćelijskom infiltracijom, što uzrokuje smanjenu rastegljivost. Komorska krutost je povećana, što dovodi do povećanog pritiska leve pretkomore, povećavajući brzinu ranog punjenja leve komore i skraćuje deceleracionog vremena (113). Nekada bifazičan oblik punjenja može da ukazuje na rano povećanje krutosti komora, koje se kasnije vraća u normalu. Ovo se više objašnjava remodelovanjem i formiranjem ožiljka, nego postepenim oporavkom dijastolne funkcije nakon reperfuzije. Povećano stvaranje kolagena u subakutnoj fazi dovodi do dilatacije, poremećaja punjenja LK i sistolne disfunkcije (89). Nakon nekoliko nedelja, sa progresijom remodelovanja, komplijansa se ponovo smanjuje. Sa nastankom ožiljka, komora postaje dilatirana, što dovodi do produženja deceleracionog vremena. Na transmitralni utok utiče rigidnost ožiljnog infarktnog tkiva i komorsko remodelovanje, sa svojom hipertrofijom i usporenom relaksacijom. Promene u obliku punjenja leve komore su proporcionalne promeni dimenzija (114).

Asinhronizam relaksacije u uzdužnom preseku LK je veoma čest kod bolesnika sa ishemijom i može biti glavni razlog za smanjenje brzine ranog, brzog A talasa i produženja vremena relaksacije. To je upravo najčešći oblik punjenja LK kod bolesnika nakon jedne godine od AIM (84). Posledica je remodelovanja (kompenzatorne hipertrofije i formiranja ožiljka infarktnog područja).

Komorsko remodelovanje je najvažnija determinanta dugogodišnjeg preživljanja nakon IM. Važni aspekti promene dijastolne funkcije su uzrokovani stvaranjem ožiljka, koji povećava krutost miokarda, ali i pojavom hipertrofije u neinarktnom delu, koja dovodi do usporene relaksacije. Na pritisak punjenja leve komore utiče i pritisak na zid, koji se povećava sa dilatacijom

LK (105). Kod pacijenata koji su prethodno preboleli IM (te imaju kompenzatornu hipertrofiju i remodelovanje), a imaju i hroničnu koronarnu bolest, pojava ishemijske u predelu neinarktnog miokarda je udružena sa usporenom relaksacijom. Ovi pacijenti tokom fizičkog opterećenja razvijaju dijastolnu disfunkciju po tipu abnormalne relaksacije, usled signifikantne stenozne na neinarktnoj arteriji (111).

Kod pacijenata sa širokim prednjim AIM može doći do porasta krutosti miokarda i povećanja odnosa $E/A > 2$, a skraćivanja deceleracionog vremena (restriktivni tip punjenja). Relaksacija i krutost miokarda se mogu poboljšati primenom reperfuzione terapije, te posle 6 meseci, restriktivni tip punjenja može preći u pseudonormalni (113). Reperfuzija je blisko povezana sa dijastolnom „ošamućenošću” miokarda. Pacijenti sa širokim prednjim AIM bez reperfuzione terapije, mogu veoma rano razviti akutnu dilataciju miokarda, usled porasta pritiska LK (114). To je posledica gubitka kontraktilne mišićne mase i povećanog pritiska leve pretkomore, u cilju održanja minutnog volumena. Post-infarktno remodelovanje korelira sa veličinom nekrotične zone, što utiče na tip punjenja LK; te tako, kod velikih IM je zabeležena veća incidenca restriktivnog tipa punjenja LK (111).

Drugi važan prediktivni faktor dilatacije miokarda je oporavak infarktne zone. Nakon 24h od AIM, komorska krutost se može povećavati, ali i vraćati u normalno stanje unutar nekoliko dana. To je situacija koja je najčešće opisana kao primarna nepravilnost infarktne zone miokarda (88).

Brzina mitralnog anulusa u ranoj fazi punjenja ($E'a$) se smanjuje sa dilatacijom komore, osetljiva je na preload i uglavnom ostaje niska kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom u IM. Kod srčane slabosti brzina $E'a$ je značajno sporija u odnosu na brzinu ranog, brzog punjenja LK (E), a upravo odnos $E/E'a$ linearno korelira sa plućnim kapilarnim pritiskom (PCW). Ommen je u svom ispitivanju utvrdio da ukoliko je $E/E'a$ manje od 8, onda je PCW normalan, a povišen je ukoliko je $E/E'a$ veće od 15 (115).

4.3. Obrazloženje o potrebama istraživanja, naučna i društvena opravdanost

Dijagnostičke metode, ehokardiografija i invazivno hemodinamsko ispitivanje se rutinski izvode u kateterizacionoj laboratoriji i kabinetu za ehokardiografiju Instituta za KVBV i ne zahtevaju dodatnu operemu i edukaciju lekara koji ih sprovode.

Kod pacijenata sa STEMI prednjeg zida, kod kojih je pPCI-om uspešno rešena rekanalizacija infarktne arterije, rani angiološki i ehokardiografski prediktori remodelovanja LK bi mogli izdvojiti rizičnu grupu pacijenata za remodelovanje LK sa konsekutivnim razvojem srčane slabosti i pre početka njene kliničke manifestacije.

Iz tih razloga je velik značaj ranog prepoznavanja prediktora post-infarktne zone miokarda, a u cilju preventivnog, ranog i agresivnijeg lečenja pacijenata, kod kojih bi se inače razvila srčana insuficijencija i pre početka njene kliničke manifestacije.

II CILJEVI RADA

1. Utvrditi značaj vremena (u minutama) od pojave tegoba do rekanalizacije infarktne lezije koronarne arterije primarnom perkutanom koronarnom intervencijom kod STEMI prednjeg zida (tzv. totalno ishemijsko vreme), na post-infarktno remodelovanje leve komore.
2. Utvrditi ehokardiografskom metodom značaj prisustva i stepen dijastolne disfunkcije leve komore u ranoj fazi STEMI prednjeg zida nakon primarne perkutane koronarne intervencije, na post-infarktno remodelovanje leve komore.
3. Utvrditi ehokardiografskom metodom vrednost „zbirnog indeksa zidne pokretljivosti“ leve komore ("*wall motion score index*" - WMSI) u ranoj fazi STEMI prednjeg zida nakon primarne perkutane koronarne intervencije, i njegov uticaj na post-infarktno remodelovanje leve komore.
4. Utvrditi koronarografskom metodom lokalizaciju lezije u infarktnoj koronarnoj arteriji i stepen miokardnog ispiranja ("*blush grade*") kod pacijenata sa akutnim STEMI prednjeg zida nakon primarne perkutane koronarne intervencije, i njihov uticaj na post-infarktno remodelovanje leve komore.

III HIPOTEZE

1. Kasna primarna perkutana koronarna intervencija, tj. totalno ishemijsko vreme duže od 360 minuta je prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore kod STEMI prednjeg zida.
2. Ehokardiografsko prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore u ranoj fazi akutnog STEMI prednjeg zida nakon primarne perkutane koronarne intervencije je prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore.
3. „Zbirni indeks zidne pokretljivosti“ leve komore ("*wall motion score index*" - WMSI) jednak ili veći od 2, kod STEMI prednjeg zida nakon primarne perkutane koronarne intervencije je ehokardiografski prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore.
4. Koronarografski dobijena infarktna lezija na proksimalnom segmentu prednje silazne arterije (RIA) je prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore.

IV METODOLOGIJA RADA

1. Konceptija studije

Istraživanje je koncipirano kao prospektivna i randomizirana studija. U studiju su uključeni pacijenti hospitalizovani na Institutu za Kardiovaskularne bolesti Vojvodine, kod kojih je na osnovu kriterijuma ESC/ACC/AHA postavljena dijagnoza prvog akutnog nekomplikovanog STEMI prednjeg zida i indikacija za izvođenje primarne koronarne angioplastike (18,19,20). Po dobijanju usmenog obaveštenja, svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za izvođenje intervencije i za učešće u istraživanju. Odmah po prijemu, podvrgnuti su primarnoj angioplastici uz implantaciju odgovarajućih stentova. U prvih 24 sata je urađen transtorakalni ehokardiografski pregled. Kontrolni ehokardiografski pregled je urađen nakon 6 meseci, na osnovu kog su pacijenti i podeljeni u dve grupe (sa i bez remodelovanja leve komore).

U obe grupe ispitanika unosili su se klinički, ehokardiografski i hemodinamski parametri, sa ciljem da se multifaktorijalnom analizom definišu statistički značajni faktori, koji bi predstavljali prediktore post-infarktne remodelovanja LK nakon akutnog STEMI prednjeg zida, lečenog interventnom procedurom (pPCI).

Svi ispitanici su praćeni godinu dana od momenta uključivanja u ispitivanje. U periodu praćenja, svi pacijenti su lečeni prema preporukama ESC/ACC/AHA za akutni STEMI (18,19,20).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV) i od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Novi Sad.

2. Kriterijumi za uključanje u studiju

- Stariji od 18 godina
- Pacijenti sa potvrđenim prvim akutnim infarktom miokarda sa perzistentnom ST elevacijom (STEMI) prednjeg zida (infarktna lezija je na RIA):
 - tipičan anginozni bol koji traje duže od pola sata, a kraće od 12 sati
 - elevacija ST segmenta u prekordijalnim odvodima od najmanje 2 mm, u najmanje dva susedna odvoda; ili novonastali blok leve grane Hisovog snopa
 - povišeni kardiospecifični enzimi za nekrozu miokarda (CK, CPK-MB, cTn I)
- Primarna perkutana koronarna intervencija sprovedena nad infarktnom arterijom (prednja silazna koronarna arterija, RIA- Ramus Interventricularis Anterior) u periodu do 12 sati od početka tegoba
- Potpisani pristanak na intervenciju i studijsko praćenje

3. Kriterijumi za isključenje iz studije

- Prethodni infarkt miokarda
- Prethodna PCI ili revaskularizacija miokarda hirurškim putem
- Koronarna anatomija nepogodna za implantaciju stenta
- Dijametar stenozе <70% ili TIMI protok 3 pre intervencije
- Značajne promene na drugim, neinarktnim arterijama, koje zahtevaju dalju revaskularizaciju (interventnu ili hiruršku)
- Mehaničke komplikacije infarkta miokarda
- Pacijenti sa loše vidljivim ehokardiografskim akustičnim prozorom
- Primarna kardiomiopatija
- Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i kreatininom > 2,0 mg/dl (176.8 μmol/l) i pacijenti na programu hronične hemodijalize
- Trudnoća
- Maligna bolest
- Bilo koja konkomitantna bolest koja može skratiti očekivanu dužinu života
- Pacijenti koji nisu bili motivisani za izvođenje interventne procedure

4. Trajanje studije, izbor i veličina uzorka i grupe ispitanika

Ispitivanje je trajalo tri godine, u periodu od maja 2010. godine do maja 2013. godine. U tom periodu, u istraživanje su uključeni pacijenti kod kojih je, prema važećim ESC/ACC/AHA kriterijumima, konstatovan prvi akutni nekomplikovani STEMI prednjeg zida, poštujući kriterijume za usključenje i isključenje iz studije.

Ukupno je uključeno 210 ispitanika. Pokušano je da se homogenizuje grupa ispitanika: svi pacijenti sa prvim akutnim ST-eleviranim infarktom prednjeg zida, koji ne zahtevaju dalji oblik revaskularizacije, bez značajnih valvularnih ili konkomitantnih težih bolesti. Takođe, svi bolesnici su približno isto tretirani, prema preporukama ESC/ACC/AHA za akutni STEMI (18,19,20). Pre intervencije, pored terapije analgeticima i sedativima, svi ispitanici su dobili dozu potpune saturacije dvojne antiagregacione terapije (tzv. *loading* dozu: aspirina 300mg i clopidogrela 600mg), a nakon toga dozu održavanja (aspirin 100mg i clopidogrel 75mg). Prema indikaciji, data je i antikoagulantna terapija, kao i terapija GP IIb/IIIa inhibitorima u hemodinamskoj sali. Od ostale terapije, svi pacijenti su dobijali statine, inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima ili antagoniste angiotenzin-II receptora, beta blokatore (ukoliko nije bilo kontraindikacija) i po potrebi diuretike i antagoniste aldosterona.

Bolesnicima je prema protokolu praćen klinički status, elektrokardiogram i laboratorijske analize. U prva 24h je urađen transtorakalni ehokardiografski pregled.

Na osnovu urađenog kontrolnog ehokardiografskog nalaza nakon 6 meseci, poštujući ehokardiografski kriterijum za postavljanje dijagnoze remodelovanja leve komore (povećanje end-dijastolnog volumena leve komore (EDVLV) za 20 ili više posto, u odnosu na izmeren end-sistolni volumen u prva 24h akutne faze infarkta), ispitanici su podeljeni u dve grupe:

1. ISPITIVANA GRUPA – pacijenti sa remodelovanjem LK
2. KONTROLNA GRUPA – pacijenti bez remodelovanja LK

Dodatno, svim pacijentima kod kojih je došlo do rehospitalizacije iz bilo kog razloga (ishemijski događaji, reinfarkti miokarda, revaskularizacije ili pojave srčane slabosti), ili su već bili kandidati za remodelovanje LK-e (sa prisutnom dijastolnom disfunkcijom i WMSI jednakim ili većim od 2), nakon godinu dana je urađen kontrolni ehokardiografski pregled, nakon čega je postavljeno i finalno grupisanje pacijenata u jednu od dve grupe, za dalju statističku analizu (svega tri pacijenta iz kontrolne grupe su prešla u ispitivanu grupu), tako da je konačni odnos bio: 55 ispitanika ispitivane grupe i 155 ispitanika kontrolne grupe.

5. Analizirani podaci

Kliničko praćenje

Prilikom prvog kontakta sa pacijentom urađen je kompletan klinički nalaz: anamnestički podaci, fizikalni nalaz i elektrokardiogram. Svi prikupljeni podaci su uneti u već postojeću jedinstvenu elektronsku bazu podataka – bolničko-epidemiološko-informacioni sistem (BEIS) IKVBV. Tokom jednogodišnjeg praćenja, beleženi su intrahospitalni i posthospitalni glavni neželjeni kardiološki događaji (MACE).

Anamnestički podaci:

- pol i godine života
- faktori rizika za ishemijsku bolest srca (arterijska hipertenzija, pušenje (ukoliko su bili pušači i prosečan broj kutija cigareta tokom godina pušenja tzv. "*pack/year*"), hiperlipoproteinemija, pozitivan hereditet za koronarnu bolest, šećerna bolest)
- prethodna upotreba kardiološke terapije (inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, antagonisti angiotenzin-II receptora, beta blokatori, kalcijumski antagonisti, diuretici, alfa-adrenergički blokatori i antihipertenzivni lekovi sa centralnim delovanjem)
- totalno ishemijsko vreme, vreme od početka tegoba do pPCI – otvaranja infarktne arterije (prve insuflacije balona/aspiracije tromba). Ovo vreme je praćeno u minutama.

Fizikalni pregled

- određivanje telesne mase (**TM**) i visine (**TV**); prema metričkom sistemu određivane su u kg i cm
- indeks telesne mase (**BMI- body mass index**) i indeks telesne površine (**BSA- body surface area**). BMI je računat kao odnos telesne težine i kvadrata visine u kg/m^2 , a BSA po Mosteller-ovoj formuli:
$$\text{BSA} = \sqrt{(\text{TT} \times \text{TV})/3600}$$
, u m^2
- arterijski krvni pritisak (u mmHg): sistolini krvni pritisak (**SBP**), dijastolni krvni pritisak (**DBP**) i srednji arterijski pritisak (**MAP**). MAP je računat prema formuli:
$$\text{MAP} = (2 \times \text{DBP} + \text{SBP})/3$$
; na osnovu ESC/ACCF/AHA preporuka i JNC klasifikacije (19,20), utvrđivano je da li je bolesnik po prijemu bio normotenzivan, hipertenzivan ili hipotenzivan
- srčana frekvenca (**SF**- broj otkucaja/min)
- „Jung varijabla“ je računata prema formuli:
$$\text{JV} = \text{SBP}/(\text{životno doba} \times \text{SF}); (116)$$
- stepen srčane slabosti (koristeći **Killip** klasifikaciju: 1-4).

Elektrokardiogram

Svakom pacijentu je urađen EKG po prijemu i u određenim vremenskim intervalima (nakon pPCI: 0, 30, 60, 90 i 180 minuta, 24 časa nakon pPCI, po otpustu; na šestomesečnoj kontroli i kod pojedinih pacijenata nakon godinu dana). Poseban osvrt je bio na neadekvatnu rezoluciju ST segmenta (**ST-rez**) po otpustu (manja od 50% najveće elevacije ST segmenta pre pPCI).

Laboratorijske analize

Svakom ispitaniku se pratio nivo i kretanje kardiospecifičnih enzima: kreatin-fosfo kinaze i mioglobinske frakcije, srčanog troponina I (**CK, CK-MB, cTn I**), C-reaktivnog proteina (**CRP**) i N-terminalnog moždanog natriuretskog peptida (**NT-proBNP**) u vremenskom intervalu: po prijemu (**CK 0, CK-MB 0, cTr I 0, CRP 0, NT-proBNP 0**) i 24h nakon prijema (**CK 24h, CK-MB2 4h, cTr I 24h, CRP 24h**).

Angiološki parametri

Ispitivani pacijenti su podvrgnuti pPCI u kateterizacionoj laboratoriji Klinike za kardiologiju Instituta za KVB Vojvodine. Metoda pPCI se izvodila konvencionalnim tehnikama: po potrebi aspiracijom tromba i implantacijom koronarnih stentova. Infarktna arterija (RIA) je bila jedina ciljna arterija procedure. Pratili su se:

- **lokalizacija** lezije (proksimalna, medijalna i distalna)

- **TIMI** protok pre i nakon intervencije (0, 1, 2 i 3)
- stepen miokardnog ispiranja („*blush grade*“) nakon intervencije (u stepenima 1-4)
- postojanje mikrovaskularne opstrukcije ("*no reflow*" fenomena)
- tip implantiranog **stenta** (BMS ili DES)
- **rezultat** intervencije (optimalan, suboptimalan i nezadaovoljavajući)
- ordiniranje **GP IIb/IIIa** blokatora tokom intervencije.

TIMI protok i miokardni "*blush grade*" su određivani na osnovu angiograma snimljenog odmah nakon pPCI, u projekcijama koje su najbolje za vizuelizaciju.

Ehokardiografija

Kod svih ispitanika urađen je kompletan dvodimenzionalni transtorakalni ehokardiografski pregled (2D, pulsni, tkivni i Color Dopler) u kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Instituta za KVB Vojvodine, na ehokardiografskim aparatima: GE Vivid 7, GE Vivid 9 ili Esaote Mylab 75. Snimana su uvek četiri srčana ciklusa, a nakon završenog pregleda, snimak je čuvan u radnoj stanici „Echo-pack“ zbog dalje analize.

Svakom ispitaniku ehokardiografski pregled je urađen u toku prva 24 sata i nakon 6 meseci. Kod pacijenta koji su rehospitalizovani iz bilo kog razloga (ishemijski događaji, reinfarkti miokarda, revaskularizacije ili pojave srčane slabosti), ili su već bili kandidati za remodelovanje LK-e (sa prisutnom dijastolnom disfunkcijom i WMSI jednakim ili većim od 2 u akutnoj fazi i nakon 6 meseci), ehokardiografski pregled je urađen i nakon 12 meseci.

Pratili su se parametri: morfologije leve komore, sistolne funkcije, parametri hemodinamske funkcije, dijastolna funkcija LK, kao i postojanje post-infarktne remodelovanja leve komore.

Sva merenja i izračunavanja su rađena prema preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (*American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*) (75).

Morfologija leve komore

- debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (**IVSd**), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (**PLWd**)
- prisustvo hipertrofije leve komore na osnovu vrednosti debljine zida (**HLK zid**): bez hipertrofije <1,1 cm; sa hipertrofijom leve komore $\geq 1,2$ cm
- dimenzije leve komore: end-sistolni (**LVIDs**) i end-dijastolni (**LVIDd**) dijаметar
- end-dijastolni (**EDVLV**) i end-sistolni (**ESVLV**) volumen leve komore (mereni su u apikalnim 4CH i 2CH, a za datu vrednost se uzimala srednja vrednost); izračunati su i volumen indeksi na osnovu BSA:

EDV_{LVI}=EDV_{LV}/BSA, **ESV_{LVI}**=ESV_{LV}/BSA; normalne vrednosti EDV_{LV} indeksa su 74 ml/m² kod muškaraca i 61 ml/m² kod žena, a ESV_{LV} indeksa su 31 ml/m² kod muškaraca i 24 ml/m² kod žena

- dimenzija (**LA**) i volumen leve pretkomore u sistoli (**LAVs**); indeks volumena leve pretkomore (**LAVIs** = LAVs/BSA), na osnovu koga se određivao normalan (<29 ml/m²), blago (29-33 ml/m²), umereno (34-39 ml/m²) i teško povećan (>40 ml/m²) volumen LA
- dijаметar mitralnog anulusa u dijastoli (**MADd**); normalna vrednost do 3,4 cm
- mitralna i trikuspidalna regurgitacija (**MR**, **TR**): semikvantitativnom metodom je određivana blaga, umerena i teška MR i TR
- sistolni pritisak desne komore (**RVSP**); normalna vrednost do 35mmHg
- relativna debljina zida leve komore (**RWT**) se računala po formuli:
RWT = 2xPLWd/LVIDd; normalna vrednost je 0,42
- masa miokarda leve komore (**LVmass**) i indeks mase LK (**LVImass** =LVmass/BSA; LVmass merena je i kalkulirana po Devereux formuli, koja je instalirana u softverskom sistemu ehokardiografskog aparata:
LVmass= 0,8x (1,04x ((LVIDd + IVSd + PLWd]x3 – LVIDdx3) + 0,6.
Granica za normalnu masu je 115g/m² kod muškaraca i 95 g/m² kod žena; na osnovu toga je utvrđivana povećana ili normalna masa miokarda leve komore (**HLK mass**)
- na osnovu RWT i indeksa mase LK, određivala se **geometrija LK**: normalna, koncentrična i ekscentrična hipertrofija, koncentrični remodeling, prema tabeli:

	Normalan nalaz	Koncentrična hipertrofija	Koncentričan remodeling	Ekscentrična hipertrofija
RWT	<0,42	≥0,42	≥0,42	<0,42
LVImass	≤115 (95 Ž)	>115 (95 Ž)	≤115 (95 Ž)	>115 (95 Ž)

Sistolna funkcija leve komore i parametri hemodinamske funkcije LK

- ejectiona frakcija (**EF**) je merena i računata po Simpsonovoj metodi:
EF=((EDV_{LV}-ESV_{LV})/EDV_{LV}) x100%; normalne vrednosti su od 55-69%
- frakcija skraćenja (**FS**) je računata prema formuli:
FS=(LVIDd-LVIDs)/LVIDd x 100; normalne vrednosti su od 18-42%
- udarni volumen (**SV**) je meren kao produkt brzine aortnog integrala, dobijenog pulsni Doppler-om izlaznog trakta leve komore u apikalnom preseku 5 šupljina (5CH), i površine poprečnog preseka izlaznog trakta leve komore, a zatim je indeksiran prema površini tela: indeks udarnog volumena leve komore (**SVI** = SV/BSA); normalne vrednosti SV od 60-100 ml/otkucaju, a SVI 33-47 ml/m²/otkucaju
- minutni volumen (**CO**) je računat po formuli:
CO = SV x SF / 1000; normalne vrednosti su od 4-8 l/min

- srčani indeks (**CI**) je minutni volumen indeksiran prema površini tela:
 $CI = CO/BSA$; normalne vrednosti su od 2,5-4 l/min/m²
- sistemska vaskularna rezistenca (**SVR**) je određivana po formuli:
 $SVR = 80 \times (MAP - RAP)/CO$, ali kako je RAP najčešće jednak nuli, ona se pojednostavljuje kao $SVR = 80 \times MAP/CO$; normalne vrednosti su 900-1400 dynes/sec/cm⁻⁵;
indeksirana sistemska vaskularna rezistenca (**SVRI**) računata kao:
 $SVRI = 80 \times MAP/CI$; normalne vrednosti SVRI su od 1970-2390 dynes/sec/m²
- udarni rad leve komore (**LVS**) je računat po formuli:
 $LVS = SVI \times MAP \times 0,0144$; normalne vrednosti su 50-62 g/m²/otkucaju
- srčani rad (**CW**) je računat prema formuli:
 $CW = CO \times MAP$
- zbirni indeks zidne pokretljivosti (**WMSI**); normalna vrednost je 1

Dijastolna funkcija leve komore

Na osnovu mitralnog utoka na četvoro- i peto- šupljinskom preseku LK, Pulsnim Doplerom su mereni sledeći parametri:

- vrh brzine ranog, brzog punjenja leve komore (**E** talas), izražava se u m/s
- vrh brzine kasnog punjenju leve komore (**A** talas), izražava se u m/s
- odnos **E/A**
- deceleraciono vreme mitralnog E talasa (**DT**), izražava se u ms
- vreme izovolumetrijske relaksacije (**IVRT**), izražava se u ms

Upotrebom Tkivnog Doplera su mereni pokreti septalnog i lateralnog dela mitralnog anulusa, a zatim su računate srednje vrednosti (aritmetičkom proporcijom: (septalni+lateralni) /2):

- rana srednja dijastolna brzina mitralnog anulusa (**E'a**), izražava se u m/s
- kasna srednja dijastolna brzina mitralnog anulusa (**A'a**), izražava se u m/s
- odnos prosečnih anularnih brzina (**E'a/ A'a**)
- indeks punjenja leve komore (**E/E'a**)

Procena postojanja, kao i stepen dijastolne disfunkcije (usporena relaksacija, pseudonormalizacija i restriktivni tip punjenja) je vršena prema važećim preporukama za procenu dijastolne funkcije leve komore EAE i ASE (75).

Post-infarktno remodelovanje leve komore

Post-infarktno remodelovanje leve komore je definisano kao porast end-dijastolnog volumena leve komore > 20%, šest ili dvanaest meseci (EDVLV1) nakon akutne faze STEMI prednjeg zida (EDVLV). Računalo se prema sledećoj formuli:

$(EDVLV1-EDVLV)/EDVLV1 \times 100(\%)$

Ukoliko je dobijena vrednost $> 20\%$, ti ispitanici su uključeni u ispitivanu grupu sa post-infarktним remodelovanjem leve komore.

Intrahospitalni i posthospitalni glavni neželjeni kardiološki događaji (MACE)

U trajanju istraživanja od godinu dana, pratile su se: rehospitalizacije ispitanika, reinfarkti miokarda, rekoronarografije, potrebe za novim revskularizacijama (interventnim ili hirurškim), rehospitalizacije zbog srčane slabosti i smrtni ishod (intrahospitalno, u toku prvih 6 meseci i između 6 meseci do godinu dana).

6. Ustanova u kojoj je urađeno istraživanje

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

7. Osnovne metode statističke obrade podataka

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

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

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

Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja je vršeno primenom H kvadrat (χ^2) testa.

Određivanje uticaja promenljivih na ishod remodelovanja leve komore se vršio pomoću univarijantne binarne logističke regresije.

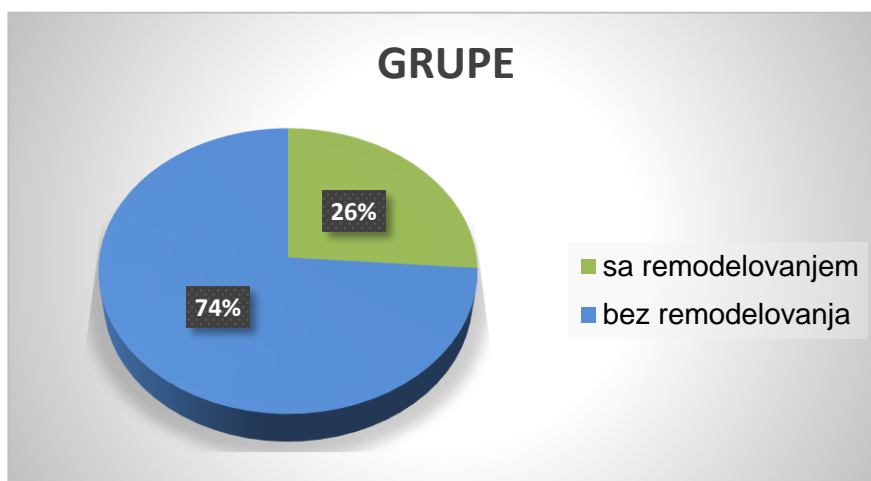
U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je multivarijantna regresiona analiza.

Statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

V REZULTATI

U periodu trajanja tri godine, od maja 2010. godine do maja 2013. godine, u istraživanje su uključeni pacijenti kod kojih je prema važećim ESC/ACC/AHA kriterijumima dijagnostikovani prvi nekomplikovani akutni STEMI prednjeg zida (18,19,20). Uključeno je ukupno 210 ispitanika, 55 ispitanika je pripadalo ispitivanoj grupi (sa remodelovanjem leve komore), a 155 ispitanika je obuhvatalo kontrolnu grupu (bez remodelovanja leve komore).

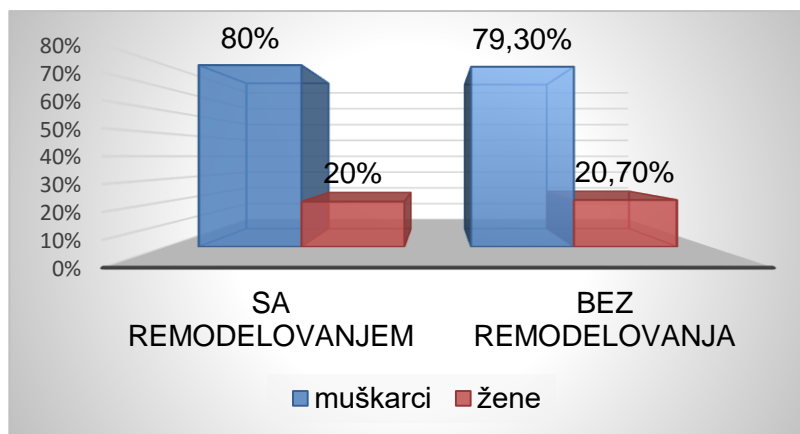


Grafikon 1. Odnos ispitivanih grupa

Odnos ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu grupu je bio oko 1:3. Tačnije, 26% ispitanika je bilo u ispitivanoj grupi sa remodelovanjem leve komore, a 74% ispitanika u kontrolnoj grupi, bez remodelovanja leve komore (grafikon 1).

1. Demografske karakteristike

POLNA STRUKTURA



Grafikon 2. Zastupljenost ispitanika prema polu

Analizom podataka (grafikon 2), bila je veća zastupljenost muškaraca u odnosu na žene, u odnosu oko 3:1, ukupno 153 (72,9%) muškaraca i 57 (29,1%) žena. Među grupama: u kontrolnoj grupi 70,8% je bilo muškaraca, a u ispitivanoj grupi 80%. Ne postoji statistički značajna razlika u polnoj zastupljenosti između ispitivanih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,749$, $p=0,186$).

GODINE ŽIVOTA

Obe grupe su po starosnoj dobi bile homogenizovane, sa najmlađim godištem 34 godine i najstarijim ispitanikom od 84 godine (tabela 3). Prosečna starost je bila oko 59 godina. Nije bilo statistički značajne razlike u starosnoj strukturi ispitanika između posmatranih grupa (T test, $t=0,338$, $p=0,736$).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
bez remodelovanja	155	58,65	11,024	34	84
sa remodelovanjem	55	59,00	11,059	34	84
Ukupno	210	58,74	11,008	34	84

Tabela 3. Prosečne godine života u ispitivanim grupama

2. Faktori rizika i prethodna kardiološka terapija

Pozitivan hereditet za koronarnu bolest

Prema dobijenim podacima (tabela 4), nešto manje od polovine ispitanika je imalo podatak o postojanju pozitivnog herediteta za koronarnu bolest. Nešto veći broj pozitivnog herediteta za koronarnu bolest je bio u ispitivanoj grupi (49,1% vs 45,2%), međutim, to nije statistički značajna razlika (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,252$, $p=0,616$).

	grupa					
	bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ne	85	54,8%	28	50,9%	113	53,8%
heredit da	70	45,2%	27	49,1%	97	46,2%
Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 4. Poređenje ispitanika prema postojanju herediteta za koronarnu bolest

Hiperlipoproteinemija

Na osnovu analiziranih rezultata (tabela 5), ne postoji statistički značajna razlika u postojanju hiperlipoproteinemije između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,788$, $p=0,375$). Nešto veći broj lečenih od hiperlipoproteinemije bio je u ispitivanoj grupi (38,2% vs 31,6%).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
HLP	ne	106	68,4%	34	61,8%	140	66,7%
	da	49	31,6%	21	38,2%	70	33,3%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 5. Poređenje ispitanika prema prethodno lečenoj hiperlipoproteinemiji

Dijabetes melitus

Šećerna bolest, kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca je bila nešto zastupljenija u ispivanoj grupi 18,2%, a u kontrolnoj grupi 16,8% (tabela 6). Ne postoji statistički značajna razlika u postojanju dijabetes melitusa između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,057$, $p=0,812$). Znatno je veći broj ispitanika bio bez šećerne bolesti i taj odnos je oko (4,5-5):1.

		grupa					
		bez remodelinga		remodeling		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
DM	ne	129	83,2%	45	81,8%	174	82,9%
	da	26	16,8%	10	18,2%	36	17,1%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 6. Poređenje ispitanika prema postojanju dijabetes melitusa na prijemu

Pušenje kao faktor rizika za ishemijsku bolest srca

Analizom rezultata (tabela 7), nešto veći broj nepušača je bio u obe grupe. Broj pušača u ispitivanoj grupi je iznosio 43,6%, dok je u kontrolnoj grupi taj procenat bio 43,2%. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u zastupljenosti pušenja, kao faktora rizika za ishemijsku bolest srca, između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,003$, $p=0,936$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
ne		88	56,8%	31	56,4%	119	56,7%
pušenje	da	67	43,2%	24	43,6%	91	43,3%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 7. Zastupljenost pušača na prijemu u obe grupe ispitanika

Kod faktora pušenja, u obe grupe se ispitivao i parametar prosečnog broja kutija cigareta prema godinama pušačkog staža ("*pack/year*"). Pušači iz kontrolne grupe (tabela 8) imaju statistički značajno veći parametar prosečnog broja kutija cigareta/ broju godina pušačkog staža ("*pack/year*"), u odnosu na pušače iz grupe sa remodelovanjem leve komore (T test, $t=2,691$, $p=0,009$).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
bez remodelovanja	67	25,45	9,323	10	50
sa remodelovanjem	24	20,21	3,120	10	30
Ukupno	91	24,07	8,463	10	50

Tabela 8. Analiza broja kutija cigareta/broju godina pušačkog staža ("*pack/year*") ispitanika

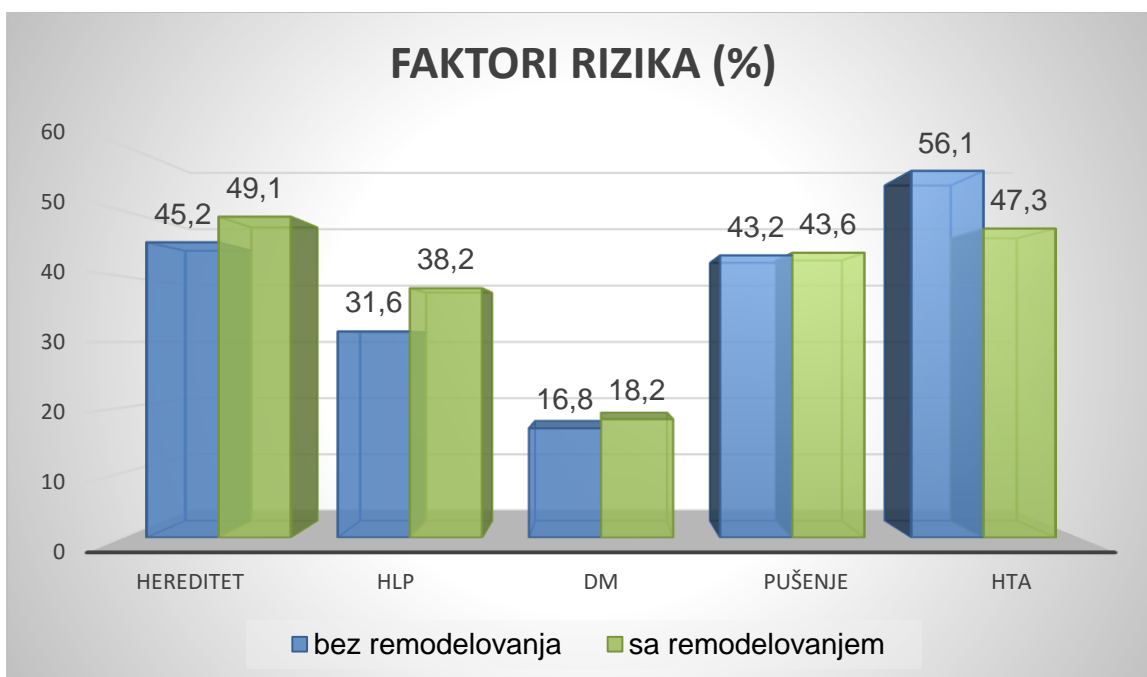
Arterijska hipertenzija

Na osnovu dobijenih podataka (tabela 9), ne uočava se statistički značajna razlika u postojanju podataka o prethodno lečenoj arterijskoj hipertenziji (HTA) između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,281$, $p=0,258$). Ispitanika sa arterijskom hipertenzijom je bilo nešto više u kontrolnoj grupu (56,1%), u odnosu na ispitivanu grupu (47,3%).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
ne		68	43,9%	29	52,7%	97	46,2%
HTA	da	87	56,1%	26	47,3%	113	53,8%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 9. Prikaz ispitanika sa prethodno lečenom arterijskom hipertenzijom

Grafički prikaz zastupljenosti svih faktora rizika u obe grupe je prikazan grafikonom 3.



Grafikon 3. Zastupljenost faktora rizika pri prijemu (iskazana u %) u obe grupe ispitanika

PRETHODNA KARDIOLOŠKA TERAPIJA

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

Prethodna upotreba inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) u obe grupe ispitanika je bila podjednaka, u ispitivanoj grupi 40%, a u kontrolnoj grupi 41,9% (tabela 10). Ne postoji statistički značajna razlika u prethodnoj upotrebi inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=2,180$, $p=0,140$).

	grupa						
	bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
ACE	ne	90	58,1%	33	60,0%	123	58,6%
	da	65	41,9%	22	40,0%	87	41,4%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 10. Poređenje grupa prema prethodnoj upotrebi ACE inhibitora

Antagonisti angiotenzin-II receptora

U kontrolnoj grupi je bio nešto veći procenat ispitanika koji su prethodno koristili antagoniste angiotenzin-II receptora (10,3%), u odnosu na ispitivanu grupu 7,3% (tabela 9). Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika sa prethodnom upotrebom antagonista angiotenzin-II receptora (ARB) između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,438$, $p=0,508$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
ARB	ne	139	89,7%	51	92,7%	190	90,5%
	da	16	10,3%	4	7,3%	20	9,5%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 9. Poređenje grupa prema prethodnoj upotrebi antagonista angiotenzin-II receptora

Beta blokatori

Kontrolna grupa je u prethodnoj kardiološkoj terapiji u nešto većem procentu (16,1%) koristila beta blokatore (BB), u odnosu na ispitivanu grupu 14,5% (tabela 12). Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika koji su u prethodnoj kardiološkoj terapiji uzimali beta blokatore između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,077$, $p=0,782$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
BB	ne	130	83,9%	47	85,5%	177	84,3%
	da	25	16,1%	8	14,5%	33	15,7%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 12. Poređenje prethodne upotrebe beta blokatora obe grupe ispitanika

Kalcijumski antagonisti

U prethodnoj kardiološkoj terapiji (tabela 13), kalcijumski antagonisti (CA) su bili više ordinirani u kontrolnoj grupi (17,4%), u odnosu na ispitivanu grupu (9,1%). Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika sa prethodnim korišćenjem kalcijumskih antagonista između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,063$, $p=0,802$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
CA	ne	128	82,6%	50	90,9%	178	84,8%
	da	27	17,4%	5	9,1%	32	15,2%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 13. Poređenje grupa prema prethodnoj upotrebi kalcijumskih antagonistata

Diuretici

U kontrolnoj grupi je bio nešto veći procenat ispitanika koji su prethodno koristili diuretike (11%), u odnosu na ispitivanu grupu 5,5% (tabela 14). Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata koji su koristili diuretike u prethodnoj kardiološkoj terapiji između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,432$, $p=0,231$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Diuretici	ne	138	89,0%	52	94,5%	190	90,5%
	da	17	11,0%	3	5,5%	20	9,5%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 14. Poređenje grupa prema prethodnoj upotrebi diuretika

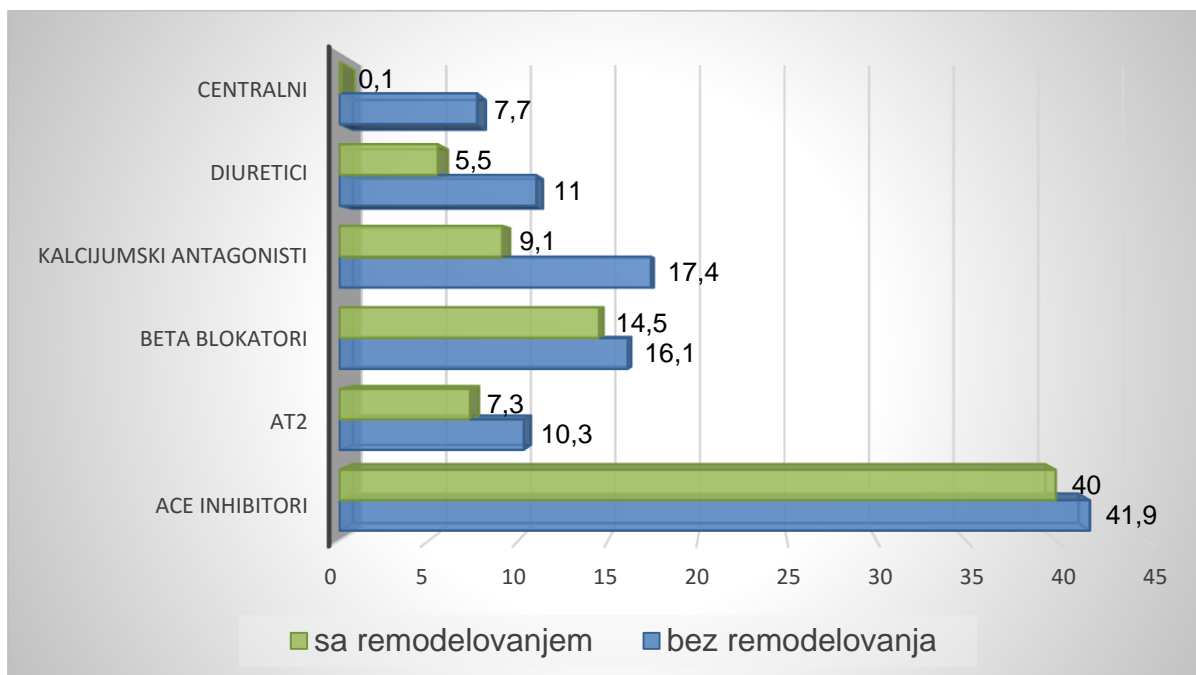
Alfa-adrenergički blokatori i antihipertenzivni lekovi sa centralnim delovanjem

U kontrolnoj grupi je bilo 7,7% ispitanika koji su u prethodnoj kardiološkoj terapiji uzimali alfa-adrenergičke blokatore i antihipertenzivne lekove sa centralnim delovanjem, dok u ispitivanoj grupi nije bilo ni jednog ispitanika (tabela br.15).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Centralni	ne	143	92,3%	55	100,0%	198	94,3%
	da	12	7,7%	0	0,0%	12	5,7%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 15. Poređenje grupa prema prethodnoj upotrebi alfa-adrenergičkih blokatora i antihipertenzivnih lekova sa centralnim delovanjem

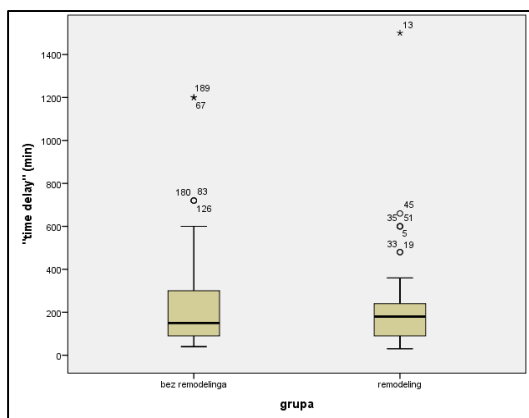
Grafički prikaz prethodne kardiološke terapije koju su koristili ispitanici je prikazan grafikonom 4.



Grafikon 4. Grafički prikaz prethodne kardiološke terapije u obe grupe ispitanika

3. Totalno ishemijsko vreme

Totalno ishemijsko vreme (TIV) je mereno u minutama za svakog ispitanika. Prosečno totalno ishemijsko vreme u obe grupe ispitanika je bilo 211 minuta: 225 minuta u ispitivanoj grupi i 206 minuta u kontrolnoj grupi (tabela 16). Ispitanici iz ispitivane grupe imaju duže totalno ishemijsko vreme, ali ne statistički značajno (T test, $t=0,605$, $p=0,546$).



	N	\bar{X}	SD	Min.	Max.
bez rem.	155	205,94	181,929	40	1200
sa rem.	55	224,64	234,210	30	1500
Ukupno	210	210,83	196,542	30	1500

Tabela 16. Prosečno totalno ishemijsko vreme u obe grupe ispitanika

Jedna od hipoteza istraživanja je da kasno totalno ishemijsko vreme (duže od 360 minuta) predstavlja prediktor za remodelovanje leve komore, te je istraživana i distribucija obe grupe ispitanika u odnosu na kasno totalno ishemijsko vreme (tabela 17). Ukupno je bilo 14,3% ispitanika sa kasnim totalnim ishemijskim vremenom. U ispitivanoj grupi 12,7% ispitanika je imalo kasno totalno ishemijsko vreme, dok u kontrolnoj grupi 14,8%. Ne postoji statistički značajna razlika u kasnom totalnom ishemijskom vremenu, dužem od 360 minuta, između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,148$, $p=0,701$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
totalno	≤360min.	132	85,2	48	87,3	180	85,7
ishem.	>360 min.	23	14,8	7	12,7	30	14,3
vreme	Ukupno	155	100	55	100	210	100

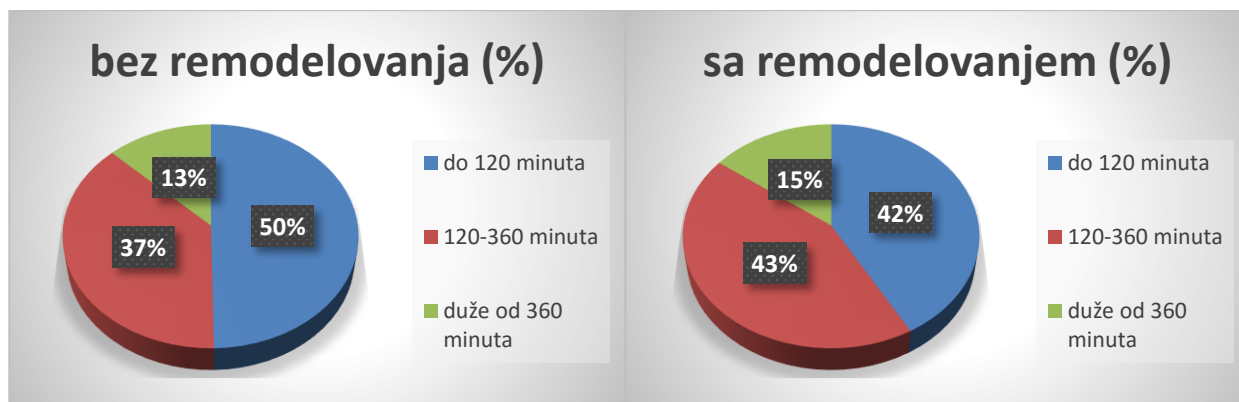
Tabela 17. Distribucija ispitanika u odnosu na kasno totalno ishemijsko vreme (TIV duže od 360 minuta)

Preporuke ESC/ACC/AHA su da vreme od FMC do pPCI (FMCTB) bude do 120 minuta. U tom smislu poređena je distribucija obe grupe ispitanika u odnosu na totalno ishemijsko vreme do 120 minuta (tabela 18). Polovina ispitanika (47,6%) je imala preporučeno totalno ishemijsko vreme do 120 minuta: u kontrolnoj grupi 49,7%, dok je broj ispitanika sa preporučenim totalnim ishemijskim vremenom do 120 minuta u ispitivanoj grupi bio 41,8%. Između posmatranih grupa, u distribuciji ispitanika koji su imali totalno ishemijsko vreme do 120 minuta, ne postoji statistički značajna razlika (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,005$, $p=0,316$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
totalno	<120 min.	77	49,7%	23	41,8%	100	47,6%
ishemijsko	≥120 min.	78	50,3%	32	58,2%	110	52,4%
vreme	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 18. Distribucija ispitanika u odnosu na preporučeno totalno ishemijsko vreme do 120 min

Distribucija totalnog ishemijskog vremena (TIV) u obe grupe ispitanika je prikazana grafikonom 5.



Grafikon 5. Prikaz distribucije obe grupe ispitanika u odnosu na totalno ishemijsko vreme

4. Fizikalni nalaz

Indeks telesne mase (BMI) i indeks telesne površine (BSA)

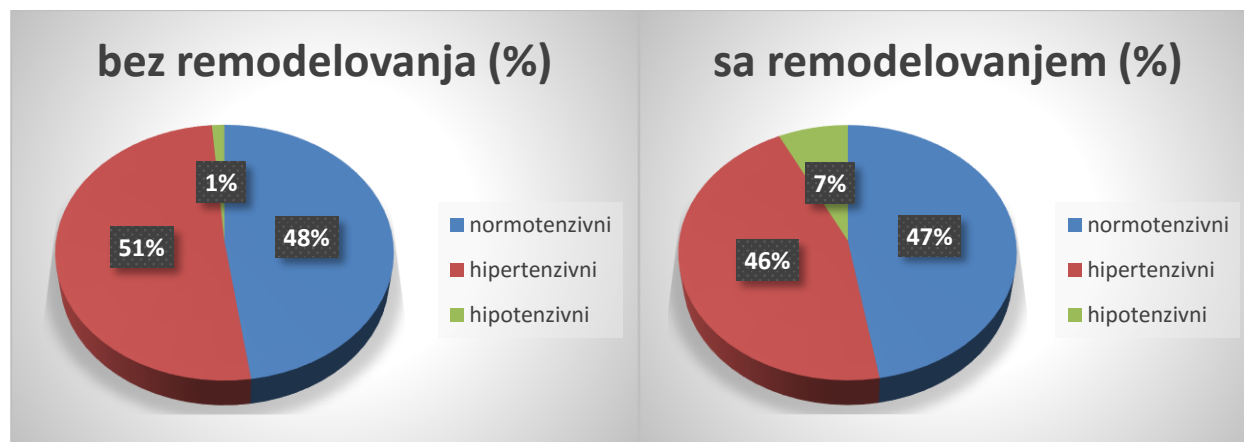
Obe grupe su bile homogenizovane prema indeksu telesne mase (BMI-"*Body mass index*") i indeksu telesne površine (BSA-"*Body surface area*"), bez statistički značajne razlike u prosečnoj vrednosti BMI (T test, $t=0,192$, $p=0,848$) i BSA između posmatranih grupa (T test, $t=0,759$, $p=0,448$). Prosečan BMI u kontrolnoj grupi je bio 27 kg/m^2 , dok je u ispitivanoj grupi iznosio $27,2 \text{ kg/m}^2$. Prosečna vrednost BSA u obe grupe ispitanika je $2,0 \text{ m}^2$ (tabela 19).

grupe	bez remodelovanja (n=155)		sa remodelovanjem (n=55)		p	t
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
BMI (kg/m^2)	27,0	4,3	27,2	4,0	0,848	0,192
BSA (m^2)	2,0	0,2	2,0	0,2	0,448	0,759

Tabela 19. Poređenje prosečnih vrednosti BMI i BSA obe grupe ispitanika

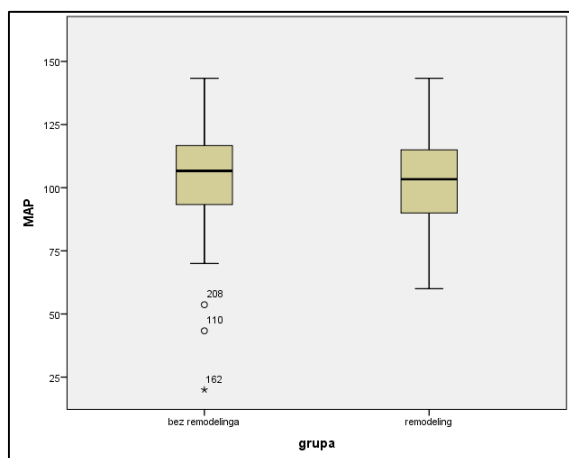
Arterijski krvni pritisak

Udeo normotenzivnih bolesnika u obe grupe ispitanika je bio približno isti, 47,7% u kontrolnoj grupi i 47,3% u ispitivanoj grupi (grafikon 6). Hipertenzivnih pacijenata na prijemu je bilo više u kontrolnoj grupi (51%), u odnosu na ispitivanu grupu (45,5%). Veći broj hipotenzivnih bolesnika je bio u ispitivanoj grupi (7,3%), u odnosu na kontrolnu grupu (1,3%). Između ispitivanih grupa ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vrednosti arterijskog krvnog pritiska na prijemu ($\chi^2=5,336$, $p=0,069$).



Grafikon 6. Distribucija ispitanika prema vrednostima arterijskog krvnog pritiska na prijemu

Prosečna vrednost srednjeg arterijskog krvnog pritiska (MAP) je bila približno ista: u kontrolnoj grupi 104,83 mmHg, a u ispitivanoj grupi 102,09 mmHg (tabela 20). Obe grupe su bile homogenizovane, bez statistički značajne razlike u vrednosti srednjeg arterijskog krvnog pritiska na prijemu (T test, $t=0,990$, $p=0,323$).

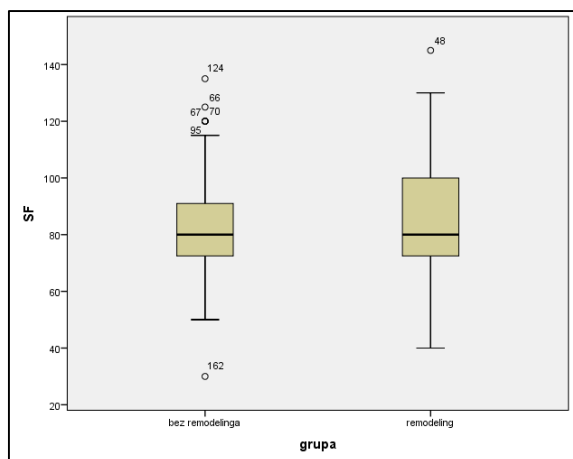


	N	\bar{X}	SD	Min.	Max.
bez rem.	155	104,83	17,558	20	143
sa rem.	55	102,09	17,833	60	143
Ukupno	210	104,11	17,629	20	143

Tabela 20. Prikaz srednjeg arterijskog krvnog pritiska na prijemu u obe grupe ispitanika

Srčana frekvenca

Prosečna srčana frekvenca (SF) na prijemu u obe grupe ispitanika je bila približno ista: u kontrolnoj grupi 83,17/min, a u ispitivanoj grupi 85,82/min (tabela 21). Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti srčane frekvenca na prijemu između posmatranih grupa (T test, $t=0,955$, $p=0,341$).

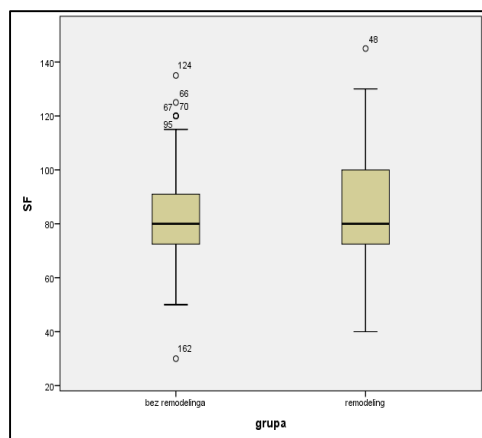


	N	\bar{X}	SD	Min.	Max.
bez rem.	155	83,17	16,088	30	135
sa rem.	55	85,82	21,472	40	145
Ukupno	210	83,87	17,641	30	145

Tabela 21. Prosečna srčana frekvenca na prijemu obe grupe ispitanika

„Jung varijabla“

„Jung varijabla“ (JV) se automatski računa u informacionom sistemu IKVBV (BEIS), prilikom unošenja parametara fizikalnog nalaza u istoriji bolesnika na prijemu. Prosečna vrednost „Jung varijable“ u kontrolnoj grupi ispitanika iznosi 0,101235, dok u ispitivanoj grupi 0,029296 (tabela 22). Na osnovu statističke analize T testom, ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti „Jung varijable“ između posmatranih grupa (T test, $t=0,605$, $p=0,546$).



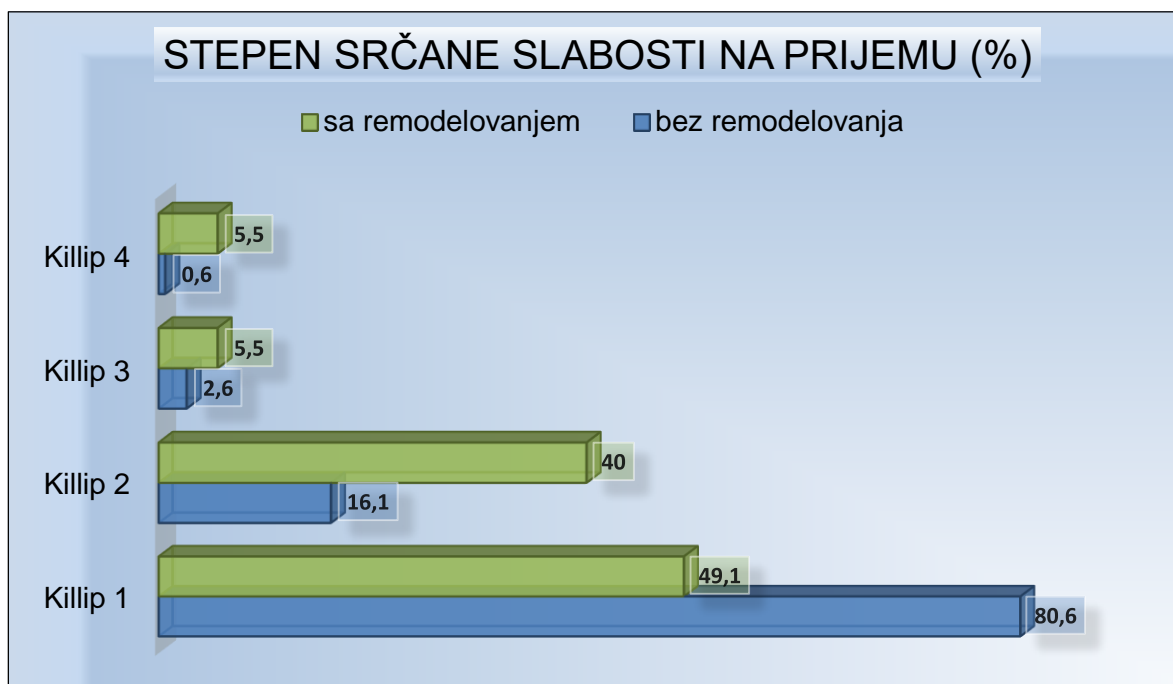
	N	\bar{X}	SD	Min.	Max.
bez rem.	155	0,101235	0,8811465	0,0003	11,0000
sa rem.	55	0,029296	0,0092924	0,0124	0,0571
Ukup.	210	0,082394	0,7570508	0,0003	11,0000

Tabela 22. Analiza prosečne vrednosti „Jung varijable“ na prijemu obe grupe ispitanika

Stepen srčane slabosti na prijemu (Killip klasifikacija)

Pacijenti kontrolne grupe su uglavnom bili kompenzovani pri prijemu: u Killip klasi 1 pri prijemu je bilo 80,6%; Killip klasu 2 srčane slabosti je imalo 16,1% ispitanika; u edemu pluća na prijemu u kontrolnoj grupi je bilo 2,6% ispitanika, dok u kardiogenom šoku 0,6% (grafikon 7). Sasvim drugačija distribucija je bila kod ispitivane grupe, gde je više od polovine ispitanika bilo dekompenzovano: Killip klasu 2 po prijemu je imalo čak 40%, dok je najteži oblik kardijalne

dekompenzacije, plućni edem i kardiogeni šok na prijemu imalo po 5,5% ispitanika. U ispitivanoj grupi kompenzovanih bolesnika na prijemu je bilo manje od polovine, tačnije 49,1%. Ukupan broj ispitivane populacije sa srčanom slabošću na prijemu je bio 27,6%.



Grafikon 7. Poređenje grupa prema stepenu srčane slabosti na prijemu (Killip klasifikacija)

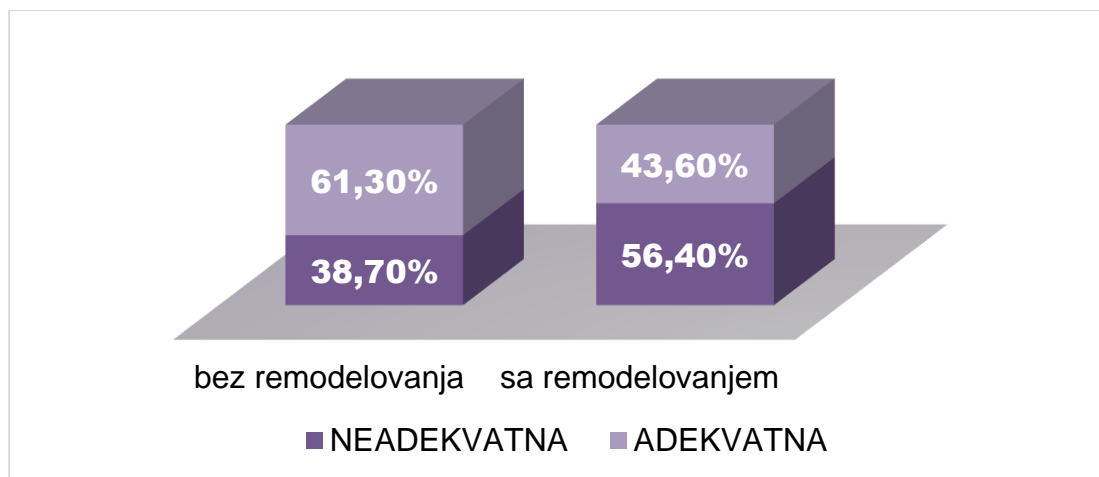
Neparametrijskom analizom, koristeći Mann-Whitney test (tabela 23), prosečna vrednost stepena srčane slabosti u kontrolnoj grupi je bila 1,23, sa standardnom devijacijom 0,520, dok je u ispitivanoj grupi iznosila 1,67, sa standardnom devijacijom 0,818. Dakle, pacijenti iz ispitivane grupe imaju statistički značajno veći stepen srčane slabosti na prijemu (Mann-Whitney test, $U=2893$, $p<0,0001$).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
bez remodelovanja	155	1,23	0,520	1	4
sa remodelovanjem	55	1,67	0,818	1	4
Ukupno	210	1,35	0,640	1	4

Tabela 23. Analiza stepena srčane slabosti ispitanika na prijemu (Mann-Whitney test)

5. Elektrokardiogram

Statistički značajno više pacijenata iz ispitivane grupe (56,4%) je imalo neadekvatnu rezoluciju ST (ST rez) segmenta (Hi kvadrat test, $\chi^2=5,152$, $p=0,023$), u odnosu na kontrolnu grupu, 38,7% (grafikon 8).



Grafikon 8. Distribucija ispitanika prema rezoluciji ST segmenta

Prema univarijantnoj regresionoj analizi, ispitanici sa neadkvatnom rezolucijom ST segmenta imaju dva puta veću šansu da razviju post-infarktno remodelovanje leve komore, Odds ratio je 2,045 95% CI (1,097-3,814); p=0,024.

6. Laboratorijske analize

grupe	bez remodelovanja (n=155)		sa remodelovanjem (n=55)		p	t
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
CK 0	601	930	1119	1487	0,003	2,994
CK-MB 0	75	104,4	128	162	0,006	2,775
cTrI 0	3,2	7,0	7,1	11,6	0,003	3,011
CRP 0	6,1	12,4	17,3	31,1	<0,0001	3,731
NT-proBNP 0	1043	2629	3821	5917	0,003	2,543
CK 24h	1753	1333	2845	1341,3	<0,0001	5,208
CK-MB 24h	190	149	344	236	<0,0001	5,563
cTrI 24h	10,7	9,5	16,5	10,8	<0,0001	3,783
CRP 24h	14,6	25,1	46,9	57,6	<0,0001	5,135

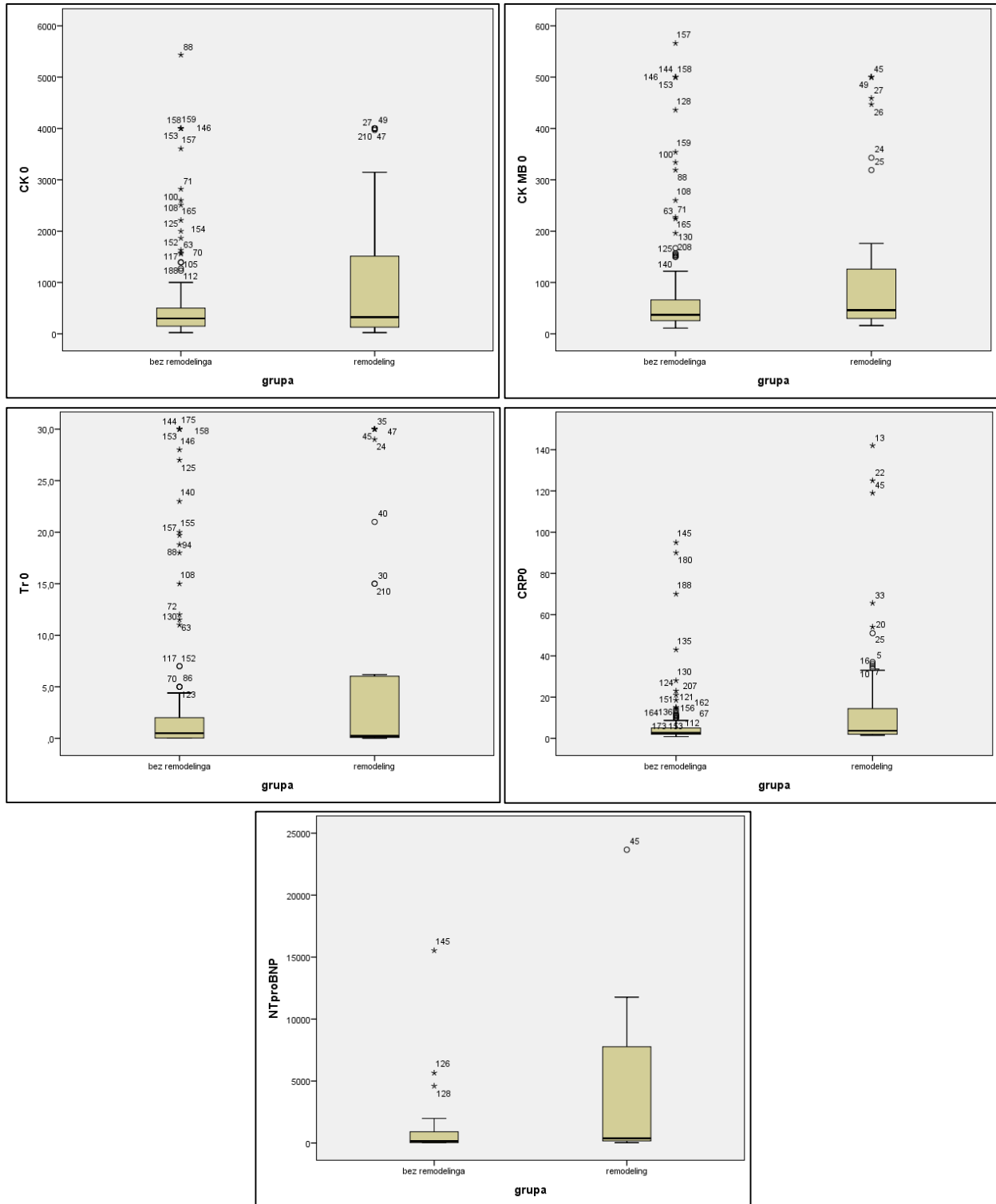
Tabela 24. Prikaz poređenja prosečnih vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i 24h nakon prijema obe grupe ispitanika (T test)

Analizom srednjih vrednosti laboratorijskih parametara uzetih na prijemu i 24h nakon prijema (tabela 24, grafikoni 9 i 10), korišćenjem T testa, konstatuju se statistički značajno veće prosečne vrednosti svih parametara u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati su sledeći (kontrolna grupa vs ispitivana grupa): kreatin-fosfokinaza (CK 0) 601 vs 119, $p=0.003$, $t=2.994$; mioglobinska frakcija kreatin-fosfokinaze (CK-MB 0) 75 vs 128, $p=0.006$, $t=2.775$; srčani troponin I (cTnI 0) 3.2 vs 7.1, $p=0.003$, $t=3.011$; C-reaktivi protein (CRP 0) 6.1 vs 12.4, $p<0.0001$, $t=3.731$; N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP 0) 1043 vs 3821, $p=0.003$, $t=2.543$. Dvadeset četiri sata nakon prijema, u obe grupe ispitanika se uočava trend porasta analiziranih laboratorijskih analiza, kardiospecifičnih enzima i C-reaktivnog proteina, što se i očekuje nakon reperfuzije pPCI (kontrolna grupa vs ispitivana grupa): kreatin-fosfokinaza (CK 24h) 1753 vs 2845, $p<0.0001$, $t=5.208$; mioglobinska frakcija kreatin-fosfokinaze (CK-MB 24h) 190 vs 344, $p<0.0001$, $t=5.563$; srčani troponin I (cTnI 24h) 10.7 vs 16.5, $p<0.0001$, $t=3.783$; C-reaktivni protein (CRP 24h) 14.6 vs 46.9, $p<0.0001$, $t=5.135$. N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP 24h) nije rađen zbog visokih troškova analize.

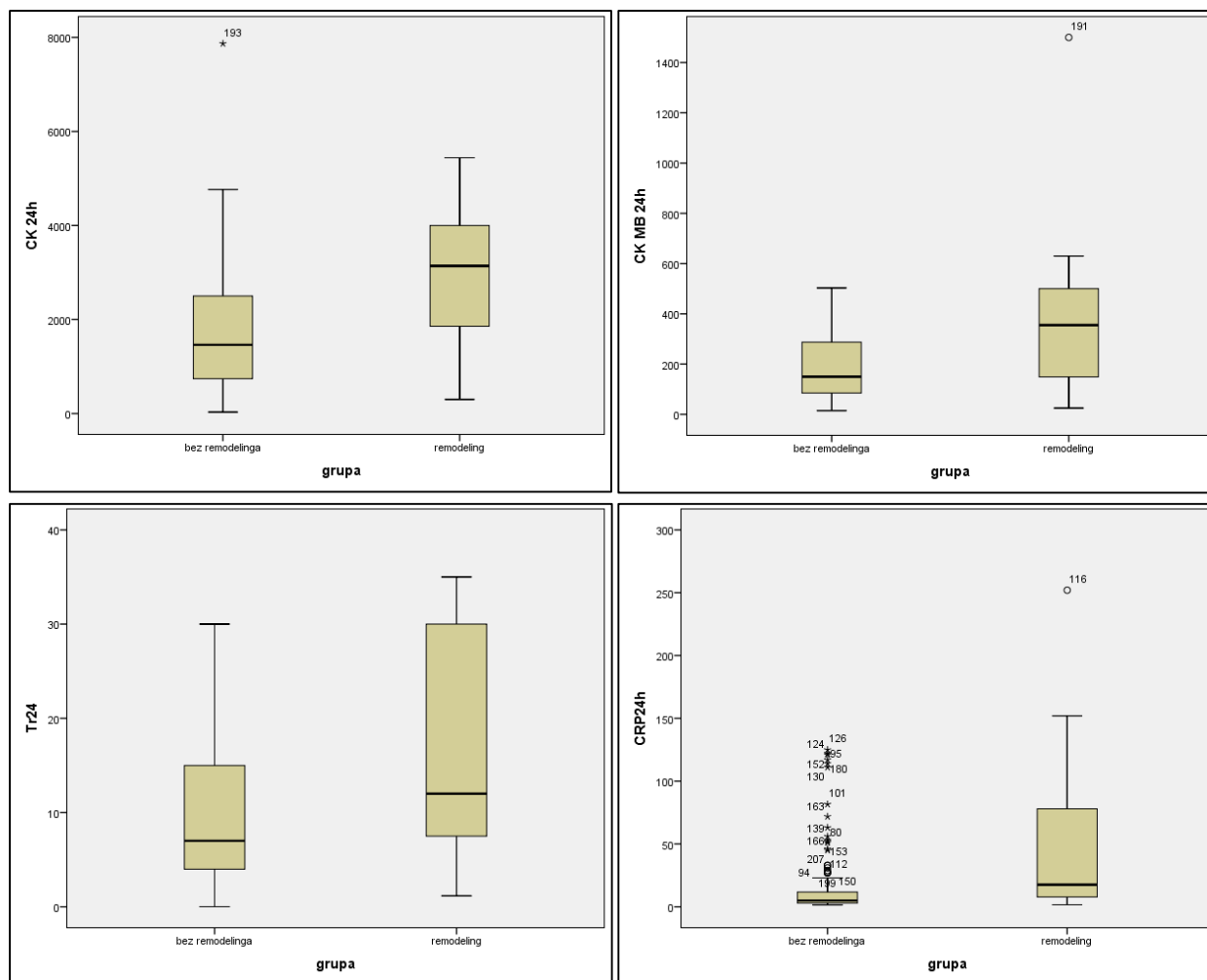
	p	OR	95% CI	
			donji	gornji
CK 0	0,005	1,000	1,000	1,001
CK-MB 0	0,009	1,003	1,001	1,005
cTnI 0	0,005	1,048	1,015	1,083
CRP 0	0,004	1,028	1,009	1,047
NT-proBNP 0	0,040	1,000	1,000	1,000
CK 24h	<0,0001	1,001	1,000	1,001
CK-MB 24h	<0,0001	1,005	1,003	1,007
cTnI 24h	<0,0001	1,056	1,025	1,088
CRP 24h	<0,0001	1,021	1,010	1,031

Tabela 25. Univarijantna regresiona analiza laboratorijskih parametara

Prema univarijantnoj regresionoj analizi (tabela 25), povećanje laboratorijskih vrednosti za 1 povećava se rizik za nastajanje posti-infarktne remodelovanja LK (%): CK-MB 0 (3%), cTnI 0 (4,8%), CRP 0 (2,8%), CK 24h 0 (1%), CK-MB 24h (5%), cTnI 24h (5,6%), CRP 0 (2,1%).



Grafikon 9. Distribucija laboratorijskih parametara na prijemu obe grupe ispitanika



Grafikon 10. Distribucija laboratorijskih parametara 24 sata nakon prijema ispitanika

7. Angiološki parametri

Lokalizacija lezije infarktne arterije

Proksimalni segment je bio zastupljeniji u ispitivanoj grupi (63,9%), u odnosu na kontrolnu grupu (43,9%), što je statistički značajno (Hi kvadrat test, $\chi^2=6,375$, $p=0,041$). Distalni segment je generalno najmanje bio zastupljen, nešto više u kontrolnoj grupi 6,5% vs ispitivane grupe 3,6%. Medijalni segment je bio više zastupljen u kontrolnoj grupi 49,7%, dok u ispitivanoj grupi 32,7% (tabela 26).

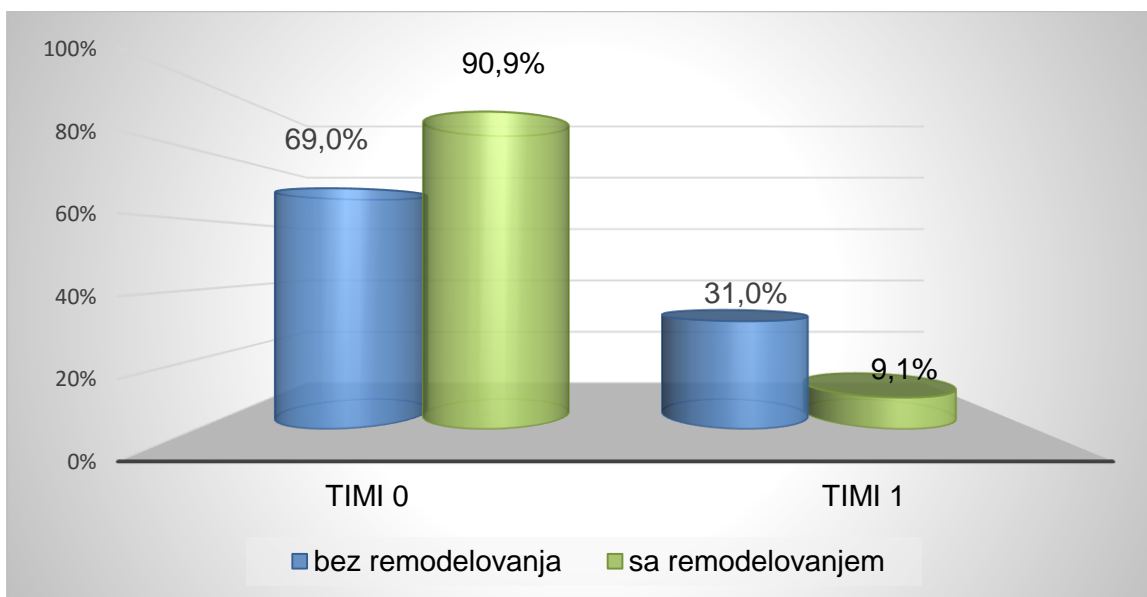
	segment	grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	proksimalni	68	43,9%	35	63,6%	103	49,0%
	medijalni	77	49,7%	18	32,7%	95	45,2%
	distalni	10	6,5%	2	3,6%	12	5,7%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 26. Poređenje grupa prema lokalizaciji infarktne lezije

TIMI protok pre i nakon intervencije

TIMI protok pre intervencije

Analizom podataka (grafikon 11), TIMI 0 protok u ukupnoj populaciji je zabeležen u 74,8% ispitanika, a TIMI 1 protok u 25,2%. Kod ispitivane grupe TIMI protok 0 pre intervencije je konstatovan u 90,9% ispitanika, dok u kontrolnoj grupi u 69% ispitanika. TIMI protok 1 pre intervencije je bio zastupljen više u kontrolnoj grupi 31% vs ispitivane grupe 9,1%.



Grafikon 11. Distribucija ispitanika prema vrednosti TIMI protoka pre intervencije

Imajući u vidu da su vrednosti TIMI protoka 0, 1, 2 i 3, za dalju analizu korišćen je neparametrijski test, Mann Whitney test (tabela 27). Konstatovano je da pacijenti ispitivane grupe

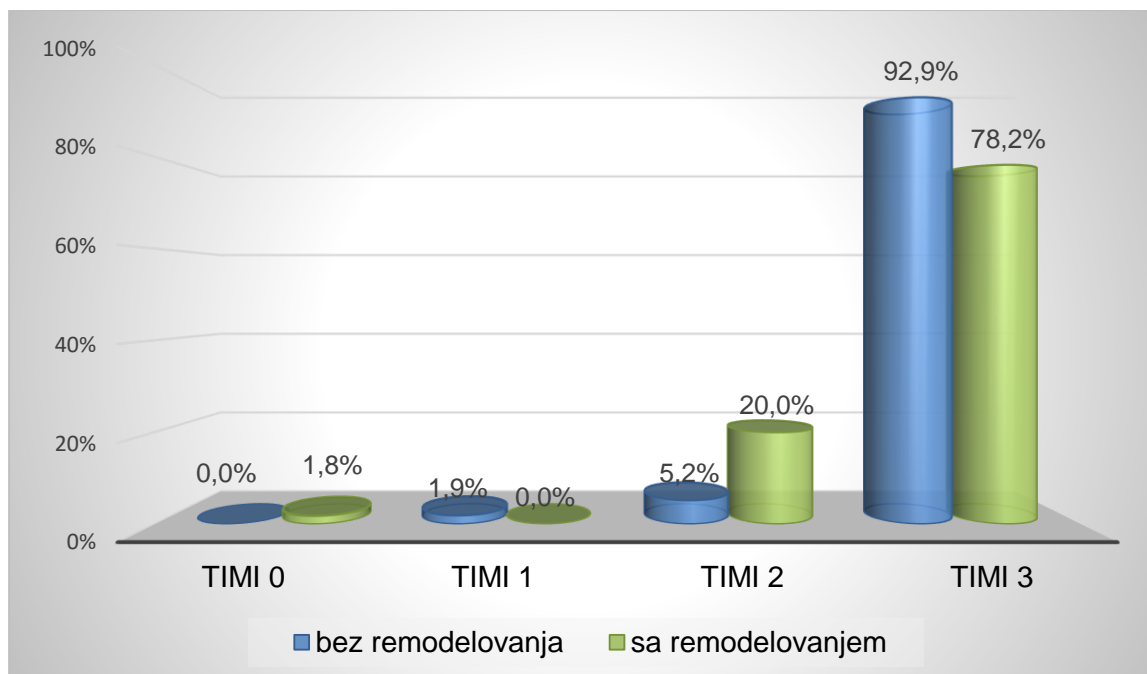
sa remodelovanjem imaju statistički značajno nižu vrednost TIMI protoka pre intervencije, 0,09 vs 0,31 kontrolne grupe (Mann Whitney test, $U=3300$, $p=0,001$).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
bez remodelovanja	155	0,31	0,464	0	1
sa remodelovanjem	55	0,09	0,290	0	1
Ukupno	210	0,25	0,435	0	1

Tabela 27. Analiza TIMI protoka pre intervencije (Mann Whitney test)

TIMI protok posle intervencije

Prema dobijenim podacima (grafikon 12), najveći broj ispitanika je nakon intervencije imao TIMI protok 3 (89%), ali značajno više u grupi bez remodelovanja leve komore (92,9%), dok je u ispitivanoj grupi taj udeo bio 78,2%. U ispitivanoj grupi je bio veći procenat bolesnika sa TIMI 2 protokom (20%), u odnosu na kontrolnu grupu (5,2%), u ukupnoj populaciji 9%. U kontrolnoj grupi nije bilo ni jednog ispitanika sa TIMI 0 protokom nakon intervencije, dok je u ispitivanoj grupi TIMI 0 imalo 1,8%, u ukupnoj populaciji 0,5%. TIMI 1 protok u ukupnoj populaciji je bio zastupljen u 1,5%; ni jedan pacijent ispitivane grupe, a u kontrolnoj grupi 1,9% ispitanika.



Grafikon 12. Distribucija ispitanika prema vrednosti TIMI protoka posle intervencije

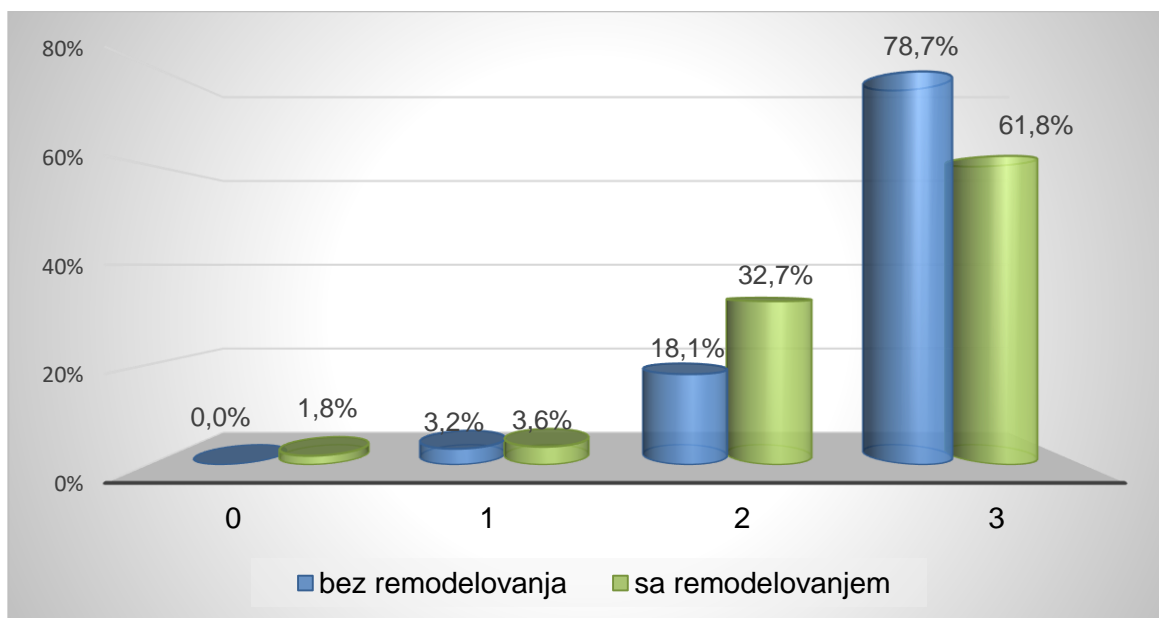
Imajući u vidu da su vrednosti TIMI protoka 0, 1, 2 i 3, za dalju analizu korišćen je neparametrijski test, Mann Whitney test (tabela 28), kojim je utvrđeno da ispitanici ispitivane grupe sa remodelovanjem leve komore imaju statistički značajno nižu vrednost TIMI protoka posle intervencije, 2,75 vs 2,91 kontrolne grupe (Mann Whitney test, $U=3646$, $p=0,003$).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
bez remodelovanja	155	2,91	0,349	1	3
sa remodelovanjem	55	2,75	0,552	0	3
Ukupno	210	2,87	0,417	0	3

Tabela 28. Analiza TIMI protoka nakon intervencije (Mann Whitney test)

Stepen miokardnog ispiranja ("*blush grade*") nakon intervencije

Analizom podataka (grafikon 13), uočava se dosta sličan trend distribucije ispitanika prema stepenu miokardnog ispiranja ("*blush grade*"), u odnosu na TIMI protok nakon pPCI (grafikon 12). Najveći broj ispitanika je imao "*blush grade*" 3 (74,3%), ali značajno više u kontrolnoj grupi (78,7%), u odnosu na ispitivanu grupu (61,8%). Stepen "*blush grade*" 2 je bio drugi po redu zastupljenosti (21,9%), više u ispitivanoj grupi (32,7%) vs kontrolne grupe (18,1%). Ni jedan ispitanik kontrolne grupe nije imao stepen miokardnog ispiranja 0, dok ih je 1,8% bilo u ispitivanoj grupi, u ukupnoj populaciji 0,5%. Gotovo jednaku distribuciju su imale obe grupe po pitanju "*blush grade*" 1 (3,2% vs 3,6%), u ukupnoj populaciji 3,3%.



Grafikon 13. Distribucija ispitanika prema stepenu miokardnog ispiranja ("*blush grade*") nakon intervencije

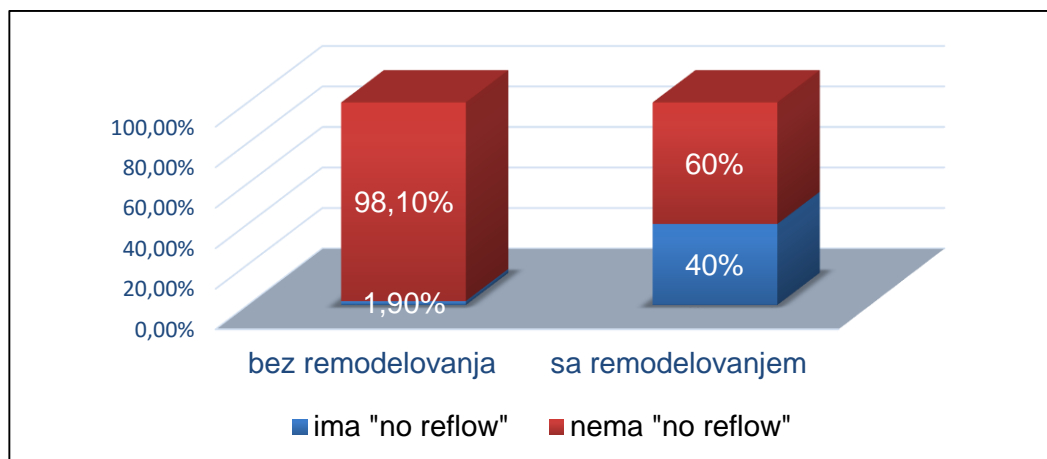
Korišćenjem Mann Whitney testa (tabela 29), utvrđeno je da ispitanici grupe sa remodelovanjem leve komore imaju statistički značajno nižu vrednost stepena miokardnog ispiranja ("*blush grade*") u odnosu na kontrolnu grupu, 2,55 vs 2,75 ($U=3543$, $p=0.015$).

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
bez remodelovanja	155	2,75	0,501	1	3
sa remodelovanjem	55	2,55	0,662	0	3
Ukupno	210	2,70	0,554	0	3

Tabela 29. Poređenje miokardnog ispiranja ("*blush grade*") ispitanika nakon intervencije

Prisutnost mikrovaskularne opstrukcije ("*no reflow*" fenomena) nakon intervencije

Prema ispitanim podacima (grafikon 14), 40% ispitanika ispitivane grupe je imalo mikrovaskularnu opstrukciju ("*no reflow*" fenomen) nakon pPCI, dok u kontrolnoj grupi svega 1,9%.; ukupno 11,9% svih ispitanika. Prisustvo ovog parametra je statistički značajno (Hi kvadrat test, $\chi^2=56,084$, $p<0,0001$).



Grafikon 14. Poređenje ispitanika prema postojanju "*no reflow*" fenomena

Tip implantiranog stenta

Analizom rezultata (tabela 30), predominantno je implantiran BMS (80% svih ispitanika: 80,6% kontrolna vs 78,2% ispitivana grupa). Između posmatranih grupa ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji tipa implantiranog stenta, Hi kvadrat test, $\chi^2=0,154$, $p=0,695$.

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
tip stenta	BMS	125	80,6%	43	78,2%	168	80,0%
	DES	30	19,4%	12	21,8%	42	20,0%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 30. Poređenje grupa prema vrsti implantiranih stentova u infarktenu arteriju

Rezultat intervencije (pPCI)

U obe grupe ispitanika, u najvećem broju je postignut suboptimalan rezultat intervencije: u 98,7% ispitanika kontrolne grupe i u 98,2% ispitanika ispitanice grupe (tabela 31).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
rezultat interv.	optimalan	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	suboptim.	153	98,7%	54	98,2%	207	98,6%
	nezadov.	2	1,3%	1	1,8%	3	1,4%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 31. Distribucija ispitanika obe grupe prema rezultatu intervencije

Ordiniranje GP IIb/IIIa blokatora tokom intervencije

Kod 28,6% svih ispitanika su ordinirani glikoproteinski IIb/IIIa inhibitori (GP IIb/IIIa); u ispitanicnoj grupi su bili ordinirani kod 40% ispitanika, a u kontrolnoj grupi kod 24,5%, što se smatra statistički značajnom razlikom, Hi kvadrat test, $\chi^2=4,769$, $p=0,029$ (tabela 32).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
GP IIb/IIIa	ne	117	75,5%	33	60,0%	150	71,4%
	da	38	24,5%	22	40,0%	60	28,6%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 32. Poređenje grupa prema ordiniranju GP IIb/IIIa blokatora tokom intervencije

		p	OR	95% CI	
				donji	gornji
Segment	proksimalni		1,00 ^a		
	medijalni	0,018	0,454	0,236	0,875
	distalni	0,239	0,389	0,081	1,871
TIMI pre		0,003	0,223	0,084	0,594
TIMI posle		0,020	0,437	0,217	0,879
"blush grade"		0,019	0,536	0,318	0,904
GP I Ib/IIIa	ne		1,00 ^a		
	da	0,031	2,053	1,070	3,939
"no reflow"	nema	<0,0001	1,00 ^a	9,546	119,515
	ima		33,778		

Tabela 33. Univarijantna regresiona analiza angioloških parametara

Univarijantnom binarnom regresionom analizom (tabela 33) utvrđen je uticaj sledećih angioloških parametara na post-infarktno remodelovanje: smanjenje rizika je za 54,6%, ukoliko je zastupljen medijalni segment infarktne lezije ($p=0,018$, OR 0,454); povećanje za 1 stepen TIMI protoka pre inetervecije, smanjuje rizik za 76,7% ($p=0,003$, OR 0,223), a TIMI protoka posle intervencije smanjuje rizik za 56,3% ($p=0,020$, OR 0,437); povećanje "blush grade" za 1 stepen smanjuje rizik za 46,4% ($p=0,019$, OR 0,536); potreba za primenom GP I Ib/IIIa blokatora tokom intervencije, povećava rizik dva puta ($p=0,031$, OR 2,053); pojava "no reflow" fenomena povećava 33 puta rizik za nastajanje post-infarktng remodelovanja leve komore ($p<0,0001$, OR 33,778).

8. Ehokardiografski parametri

Morfologija leve komore

Analizom prosečnih vrednosti (t test) ehokardiografskih parametara koji određuju morfologiju leve komore (tabela 34), konstatovane su statistički značajno veće vrednosti u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu, sledećih parametara: end-sistolnog dijametra leve komore (LVIDs, $p=0,018$), end-sistolnog volumena leve komore (ESVLV, $p=0,017$), dijametra leve pretkomore (LA, $p=0,033$), volumena leve pretkomore u sistoli (LAVs, $p=0,017$), indeksa volumena leve pretkomore u sistoli (LAVIs, $p=0,035$) i dijametra mitralnog anulusa u dijastoli (MADd, $p=0,006$). Distribucija parametara koji su statistički značajniji je prikazana grafikonom broj 15.

grupe	bez remodelovanja (n=155)		sa remodelovanjem (n=55)		p	t
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
IVSd (cm)	1,142	0,1104	1,158	0,1257	0,387	0,903
PLWd (cm)	1,142	0,1104	1,158	0,1257	0,387	0,903
LVIDs (cm)	3,243	0,5128	3,441	0,5703	0,018	2,388
LVIDd (cm)	5,023	0,4641	5,131	0,5047	0,148	1,453
EDVLV (ml)	110,23	26,252	110,47	27,179	0,955	0,057
ESVLV (ml)	57,89	19,285	65,50	22,756	0,017	2,395
LA (cm)	3,618	0,3095	3,733	0,4168	0,033	2,145
LAVs (ml)	48,40	12,467	53,99	20,081	0,017	2,402
LAVIs (ml/m ²)	24,54	6,126	26,91	9,342	0,035	2,125
MADd (cm)	3,045	0,2039	3,140	0,2615	0,006	2,762

Tabela 34. Poređenje prosečnih vrednosti ehokardiografskih parametara ispitanika (t test)

Pojednini parametri su indeksirani prema BSA, a zatim su poredene vrednosti ispitanika obe grupe, u odnosu na normalne vrednosti. Po pitanju indeksa end-sistolnog volumena leve komore (ESVLVI), u odnosu na normalnu ili povećanu vrednost (tabela 35), nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji ispitanika obe grupe (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,100$, $p=0,294$).

	grupa					
	bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
normalan	86	55,5%	26	47,3%	112	53,3%
ESVLVI povećan	69	44,5%	29	52,7%	98	46,7%
Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 35. Distribucija ispitanika u odnosu na indeks end-sistolnog volumena leve komore

Analizom podataka (tabela 36), nije utvrđena statistički značajna razlika indeksa end-dijastolnog volumena leve komore (EDVLVI) između grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,161$, $p=0,281$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
EDVLVI	normalan	132	85,2%	50	90,9%	182	86,7%
	povećan	23	14,8%	5	9,1%	28	13,3%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 36. Distribucija ispitanika u odnosu na indeks end-dijastolnog volumena leve komore

Iako su utvrđene statistički značajno veće prosečne vrednosti indeksa volumena leve pretkomore u sistoli (LAVIs) u ispitivanoj grupi (tabela 34), kada se analizira distribucija ispitanika na normalan i povećan LAVIs (tabela br.37), između ispitivanih grupa nije bilo statistički značajnije razlike (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,146$, $p=0,284$).

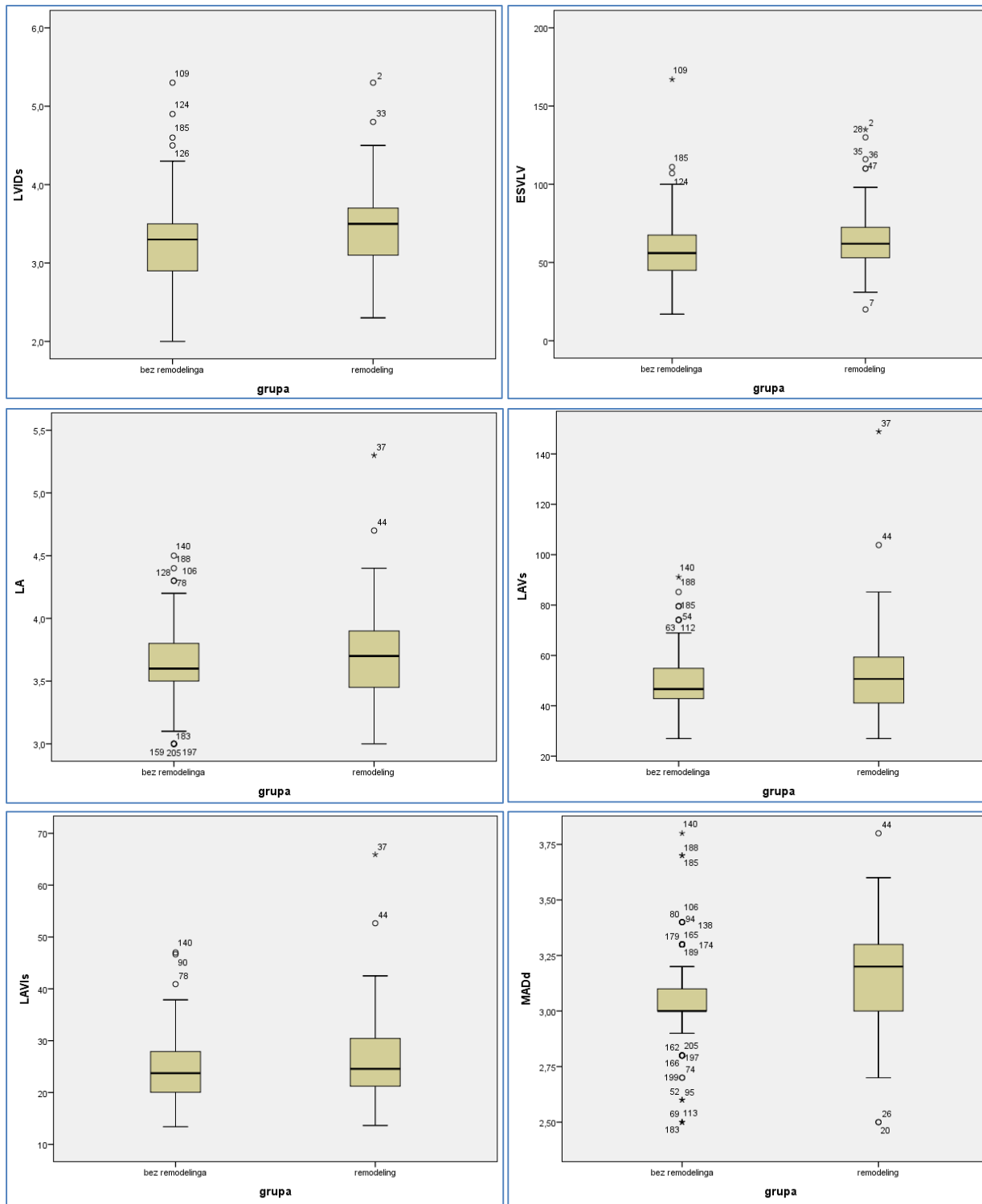
		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
LAVIs	normalan volumen	121	78,1%	39	70,9%	160	76,2%
	povećan volumen	34	21,9%	16	29,1%	50	23,8%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 37. Distribucija ispitanika prema indeksu volumena leve pretkomore u sistoli

Po pitanju stepena uvećanja indeksa volumena leve pretkomore u sistoli (tabela 38), vidi se da je povećan volumen ispitivane grupe bio zastupljeniji u kategoriji umerenog (14,5% vs 6,5%) i teško povećanog volumena (7,3% vs 1,9%), dok je u kontrolnoj grupi zastupljenije uvećanje LAVIs blagog stepena (13,5% vs 7,3% ispitivane grupe).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
LAVIs	normalan volumen	121	78,1%	39	70,9%	160	76,2%
	blago povećan	21	13,5%	4	7,3%	25	11,9%
	umereno povećan	10	6,5%	8	14,5%	18	8,6%
	teško povećan	3	1,9%	4	7,3%	7	3,3%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

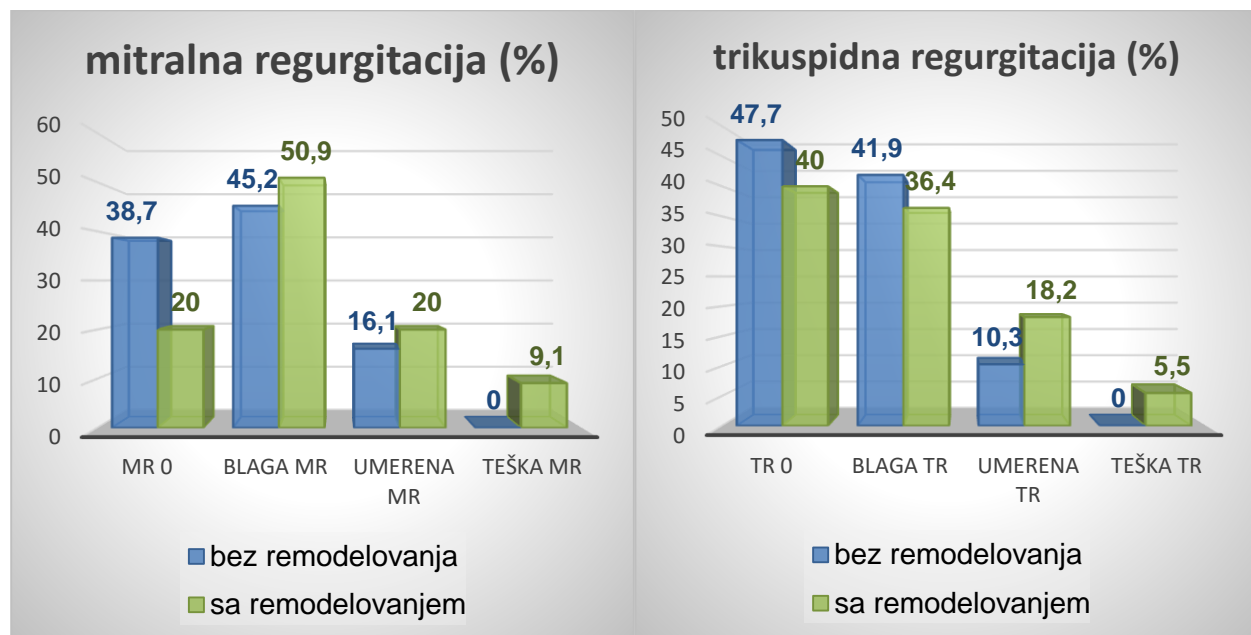
Tabela 38. Distribucija ispitanika prema stepenu uvećanja indeksa volumena leve pretkomore u sistoli



Grafikon 15. Grafički prikaz distribucije ehokardiografskih parametara

Prema analiziranim podacima (grafikon 16), veći broj ispitanika kontrolne grupe nije imao mitralnu regurgitaciju (38,7%), u odnosu na ispitanu grupu (20%). Blag stepen mitralne regurgitacije (MR) je bio podjednak, dok je u ispitanjuj grupi statistički značajno više pacijenata

sa umerenom i teškom mitralnom regurgitacijom (Hi kvadrat test, $\chi^2=7,984$, $p=0,018$). Slična situacija je utvrđena i po pitanju trikuspidalne regurgitacije (grafikon 16). Nešto veći broj ispitanika kontrolne grupe nije imao TR (47,7% vs 40%), ili je imao blag stepen (41,9% vs 36,4%), ali je u ispitivanoj grupi ispitanika sa remodelovanjem leve komore statistički značajno više pacijenata sa umerenom i teškom TR (Hi kvadrat test, $\chi^2=7,984$, $p=0,018$).



Grafikon 16. Distribucija prisustva i stepena mitralne i trikuspidne regurgitacija ispitanika

Najveći broj ispitanika je imao normalni sistolni pritisak desne komore (tabela 39), u kontrolnoj grupi 81,3%, a u ispitivanoj grupi 78,2%; bez statistički značajne razlike između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,250$, $p=0,617$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
RVSP	normalan	126	81,3%	43	78,2%	169	80,5%
	povećan	29	18,7%	12	21,8%	41	19,5%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 39. Distribucija ispitanika prema vrednosti sistolnog pritiska desne komore

U tabeli 40 prikazani su statistički značajni parametri dobijeni univarijantnom binarnom logističkom regresijom. Utvrđen je sledeći uticaj ovih parametara na post-infarktno remodelovanje leve komore: povećanje LVIDs za 1cm povećava dva puta rizik; povećanje ESVLV za 1ml povećava rizik za 17%; povećanje LA za 1cm, povećava rizik oko 2,5 puta; povećanje LAVs za

1ml povećava rizik za 24%; povećanje LAVIs za 1ml/m² povećava rizik verovatnoće 45% za nastajanje post-infarktne remodelovanj LK.

	p	OR	95% CI	
			donji	gornji
LVIDs	0,021	1,988	1,111	3,557
ESVLV	0,022	1,017	1,003	1,033
LA	0,037	2,620	1,060	6,472
LAVs	0,024	1,024	1,003	1,045
LAVIs	0,041	1,045	1,002	1,089

Tabela 40. Univarijanta regresiona analiza ehokardiografskih morfoloških parametara

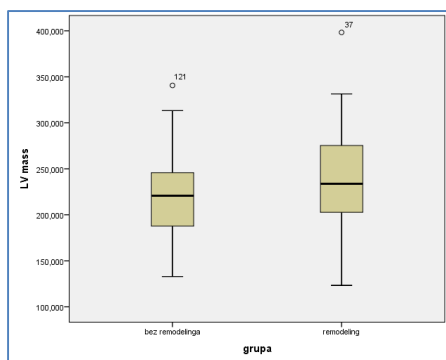
Hipertrofija leve komore

Hipertrofija zida leve komore se procenjivala na dva načina: prema debljini zida leve komore i prema vrednosti indeksa mase leve komore. Hipertrofija leve komore (HLK zid), procenjena dvodimenzionalnom i/ili M-mod tehnikom, definisana je kao debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida veća od 1,1cm. Oko polovine obe grupe ispitanika su imali hipertrofiju leve komore na ehokardiografskom pregledu urađenom u prvih 24h nakon pPCI, 50,9% u ispitivanoj grupi i 49% u kontrolnoj grupi (tabela 41). Nema statistički značajne razlike u postojanju hipertrofije leve komore prema debljini zida između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,057$, $p=0,811$).

	grupa					
	bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
ne	76	49,0%	28	50,9%	104	49,5%
HLK zid da	79	51,0%	27	49,1%	106	50,5%
Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

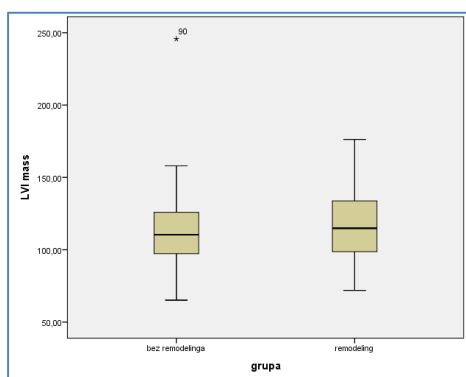
Tabela 41. Analiza hipertrofije leve komore na osnovu debljine zida

Prosečna masa miokarda leve komore (LV mass) je u kontrolnoj grupi bila 221 grama, a u ispitivanoj grupi 235 grama (tabela 42), bez statistički značajne razlike u vrednostima prosečne mase miokarda leve komore između grupa (T test, $t=1,946$; $p=0,053$). Nije utvrđena ni statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti indeksa mase miokarda leve komore (LVI mass) ispitivanih grupa (T test, $t=1,250$; $p=0,213$). Prosečna vrednost indeksa mase miokarda u kontrolnoj grupi je bila 113 g/m², a u ispitivanoj grupi 117 g/m² (tabela 43).



	N	\bar{X}	SD	Min	Max
bez rem.	155	221	42	133	341
sa rem.	55	235	54	123	398
Ukupno	210	225	45	123	398

Tabela 42. Distribucija i prosečne vrednosti mase miokarda leve komore obe grupe ispitanika



	N	\bar{X}	SD	Min	Max
bez rem.	155	113	22	65	246
sa rem.	55	117	23	72	176
Ukupno	210	114	22	65	246

Tabela 43. Distribucija i prosečne vrednosti indeksa mase miokarda leve komore ispitanika

Analizirana je hipertrofija miokarda leve LK na osnovu indeksa mase miokarda (HLK mass). Granica za normalnu masu je 115 g/m² kod muškaraca i 95 g/m² kod žena. Povećanu masu miokarda u kontrolnoj grupi je imalo 50,3% ispitanika, dok u ispitivanoj grupi 56,4% (tabela 44). Nije utvrđena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika sa normalnom i povećanom masom miokarda leve komore između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,593$, $p=0,443$).

		grupa					
		bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
HLK mass	normalna	77	49,7%	24	43,6%	101	48,1%
	povećana	78	50,3%	31	56,4%	109	51,9%
	Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 44. Distribucija hipertrofije leve komore na osnovu indeksa mase miokarda

S' obzirom da je arterijska hipertenzija najčešći uzrok za nastanak hipertrofije leve komore, pravljen je korelacija između anamnestičkog podatka o prethodnom postojanju arterijske hipertenzije i hipertrofije leve komore utvrđene ranim ehokardiografskim pregledom (i to prema debljini zidova i na osnovu indeksa mase miokarda).

Utvrđeno je da statistički značajno više ispitanika sa već lečenom arterijskom hipertenzijom ima hipertrofiju leve komore u oba slučaja (tabele 45 i 46). Kod hipertrofije leve komore na osnovu debljine zidova (HLK zid), 57,5 % ispitanika je prethodno lečeno od arterijske hipertenzije (Hi kvadrat test, $\chi^2=4,859$, $p=0,028$), a kod hipertrofije leve komore na osnovu povećanog indeksa mase miokarda leve komore (HLK mass) taj udeo je 59,3% (Hi kvadrat test, $\chi^2=5,348$, $p=0,021$).

		HTA					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
HLK zid	ne	56	57,7%	48	42,5%	104	49,5%
	da	41	42,3%	65	57,5%	106	50,5%
	Ukupno	97	100,0%	113	100,0%	210	100,0%

Tabela 45. Korelacija između prethodno lečene arterijske hipertenzije i hipertrofije miokarda leve komore (na osnovu debljine zidova)

		HTA					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
HLK mass	normalna	55	56,7%	46	40,7%	101	48,1%
	povećana	42	43,3%	67	59,3%	109	51,9%
	Ukupno	97	100,0%	113	100,0%	210	100,0%

Tabela 46. Korelacija između prethodno lečene arterijske hipertenzije i hipertrofije miokarda leve komore (na osnovu indeksa mase miokarda)

		HTA					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
tip dij.disf	normalna dijastolna	48	49,5%	43	38,1%	91	43,3%
	usporena relaksacija	35	36,1%	58	51,3%	93	44,3%
	pseudonormalizacija i restriktivni tip punjenja	14	14,4%	12	10,6%	26	12,4%
	Ukupno	97	100,0%	113	100,0%	210	100,0%

Tabela 47. Korelacija između prethodno lečene arterijske hipertenzije i tipa dijastolne disfunkcije na ranom ehokardiografskom pregledu

Napravljena je korelacija između prethodno lečene arterijske hipertenzije i tipa dijastolne disfunkcije na ranom ehokardiografskom pregledu (tabela 47). Nije utvrđena statistički značajna

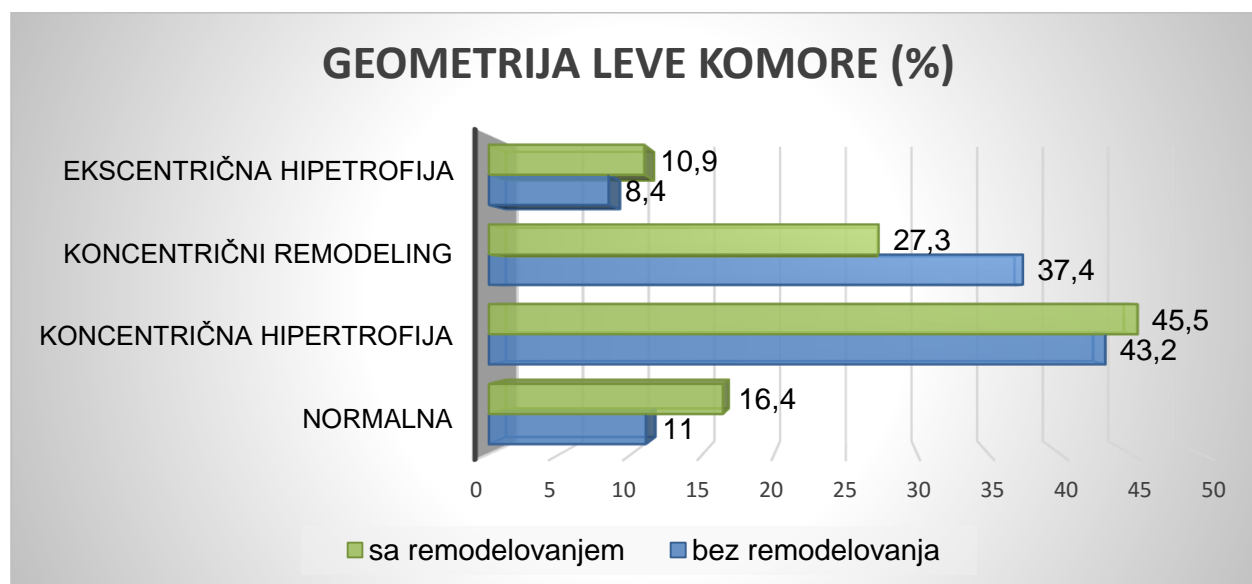
razlika (Hi kvadrat test, $\chi^2=4,926$, $p=0,085$), što ostavlja prostora za dalje tumačenje dijastolne disfunkcije u okviru AIM, kao nezavisnijeg prediktora za post-infarktno remodelovanje LK.

Geometrija leve komore

Za određivanje geometrije leve komore analiziran je parametar relativne debljine zida leve komore (RWT), koji se koristi i za procenu sistolne funkcije leve komore. Normalna vrednost je do 0,42 cm. Analizom podataka (tabela 48), većina ispitanika je imala povećan RWT: u kontrolnoj grupi 80,6%, dok u ispitivanoj grupi nešto manje ispitanika, 72,7%. Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa prema RWT parametru (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,512$, $p=0,219$).

	grupa					
	bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
normalna	30	19,4%	15	27,3%	45	21,4%
RWT povećana	125	80,6%	40	72,7%	165	78,6%
Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 48. Distribucija ispitanika prema vrednosti parametra relativne debljine zida



Grafikon 17. Distribucija ispitanika prema geometrijskom remodelovanju leve komore

Na osnovu relativne debljine zida i indeksa mase miokarda leve komore, u obe grupe ispitanika je analizirana distribucija geometrije leve komore (grafikon 17). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u geometrijskom remodelovanju leve komore između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=2,488$, $p=0,477$). Najveći broj ispitanika obe grupe ima koncentričnu hipertrofiju, u kontrolnoj grupi 43,2%, a u ispitivanoj grupi 45,5%. Koncentrični

remodelig je bio češći u kontrolnoj grupi (37,4%), nego u ispitivanoj grupi (27,3%). Normalnu geometriju leve komore je imao veći broj ispitanika ispitivane grupe (16,4%), prema kontrolnoj grupi (11%). Najteži oblik geometrijskog remodelovanja leve komore, ekscentrična hipertrofija je zabeležena u većem broju u ispitivanoj grupi (10,9%), u odnosu na kontrolnu grupu (8,4%).

Sistolna funkcija leve komore i parametri hemodinamske funkcije leve komore

Analizom prosečnih vrednosti (t testom) ehokardiografskih parametara sistolne funkcije leve komore i hemodinamskih parametara, konstatovane su statistički značajne razlike u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 49). Prosečne vrednosti (kontrolne vs ispitivane grupe) su veće kod: ejskione frakcije (EF), 48 vs 41 %, $p < 0.0001$; udarnog volumena (SV), 52 vs 45 ml, $p < 0.0001$; indeksa udarnog volumena (SVI), 27 vs 22 ml/m², $p < 0.0001$; frakcije skraćanja (FS), 36 vs 33 %, $p = 0.021$; minutnog volumena (CO), 4.3 vs 3.9 l/min, $p = 0.025$; srčanog indeksa (CI), 2.2 vs 1.9 l/min/m², $p = 0.008$; udarnog rada leve komore (LVSW), 40.1 vs 33.1 g/m²/otk, $p < 0.0001$ i srčanog rada (CW), 460.5 vs 404.1 mmHg*l/min/m², $p = 0.039$; a statistički značajno niže kod sistemske vaskularne rezistencije (SVR), 628 vs 846 dynes/s/m⁻⁵, $p = 0.017$ i indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI), 4066 vs 4612 dynes/s/m², $p = 0.006$.

grupe	bez remodelovanja (n=155)		sa remodelovanjem (n=55)		p	t
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
EF (%)	47,62	7,868	41,45	8,513	<0,0001	4,855
SV (ml)	52,34	13,021	44,97	10,012	<0,0001	3,816
SVI (ml/m ²)	26,51	6,138	22,39	4,486	<0,0001	4,552
FS (%)	35,60	6,703	33,14	6,922	0,021	2,320
CO (l/min)	4,319	1,2233	3,872	1,3581	0,025	2,258
CI (l/min/m ²)	2,189	0,6058	1,927	0,6514	0,008	2,698
SVR (dynes/s/m ⁻⁵)	2072	628	2332	846	0,017	2,399
SVRI (dynes/s/m ²)	4066	1167	4612	14365	0,006	2,798
LVSW (g/m ² /otk)	40,1	11,7	33,1	9,3	<0,0001	3,987
CW (mmHg*l/min/m ²)	460,5	170,9	404,1	180,3	0,039	2,074

Tabela 49. Poređenje prosečnih vrednosti ehokardiografskih parametara (T test)

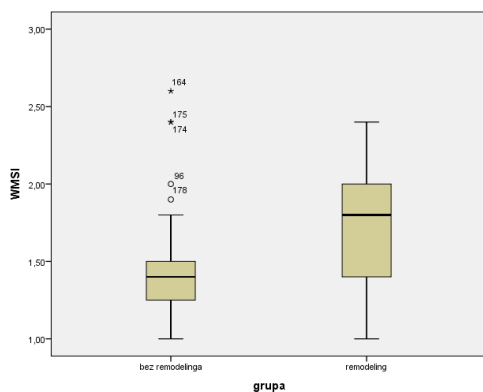
Univarijantnom binarnom logističkom regresijom, ispitan je uticaj varijabli na pojavu post-infarktne remodelovanje leve komore (tabela 50). Povećanje sledećih ehokardiografskih parametara za 1 jedinicu, smanjuje rizik za post-infarktne remodelovanje leve komore (%): EF 9,4%, SV 5,4%, SVI 13,8%, FS 5,3%, CO 25,9%, CI 53,4%, LVSW 6,1%, CW 2%; dok povećanje SVR za 1, povećava rizik od 1% za nastajanje post-infarktne remodelovanja LK.

	p	OR	95% CI	
			donji	gornji
EF	<0,0001	0,906	0,866	0,947
SV	<0,0001	0,946	0,918	0,975
SVI	<0,0001	0,862	0,804	0,924
FS	0,023	0,947	0,903	0,992
CO	0,027	0,741	0,568	0,966
CI	0,009	0,466	0,264	0,825
SVR	0,022	1,001	1,000	1,001
SVRI	0,007	1,000	1,000	1,001
LVSW	<0,0001	0,939	0,908	0,970
CW	0,041	0,998	0,996	1,000

Tabela 50. Univarijantna binarna logistička regresiona analiza ehokardiografskih parametara

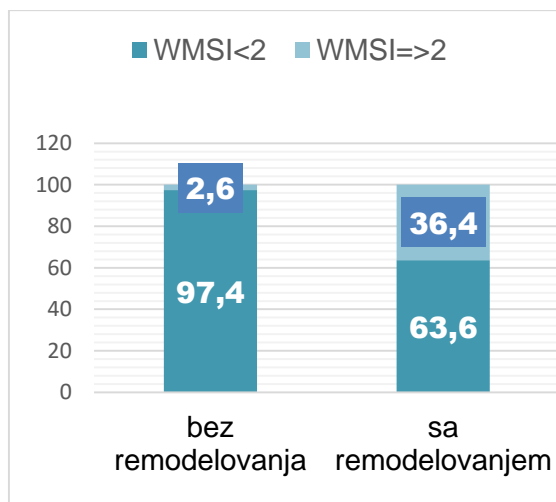
Zbirni indeks zidne pokretljivosti (WMSI- "Wall motion score index")

Prosečna vrednost WMSI (tabela 51) u ispitivanoj grupi je bila značajno veća (1,7), u odnosu na kontrolnu grupu (1,4), što se pokazalo kao statistički značajno (T test, $t=6,109$; $p<0,0001$). Distribucija ispitanika prema WMSI većem ili jednakom 2 je statistički značajno veća u ispitivanoj grupi (Hi kvadrat test, $\chi^2=45,771$, $p<0,0001$), gde je bilo 36,4% ispitanika sa $WMSI \geq 2$, dok u kontrolnoj grupi svega 2,6% (grafikon 18, tabela 52).



	N	\bar{X}	SD	Minim	Maxim
bez rem.	155	1,4239	0,26287	1,00	2,60
sa rem.	55	1,6998	0,34932	1,00	2,40
Ukupno	210	1,4961	0,31183	1,00	2,60

Tabela 51. Prikaz distribucije i prosečne vrednosti WMSI ispitanika



		grupa					
		bez remodel.		sa remodel.		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
WMSI	<2	151	97,4	35	63,6	186	88,6
	≥2	4	2,6	20	36,4	24	11,4
	Uk.	155	100,0	55	100,0	210	100,0

Grafikon 18, tabela 52. Distribucija ispitanika prema WMSI_{≥2}

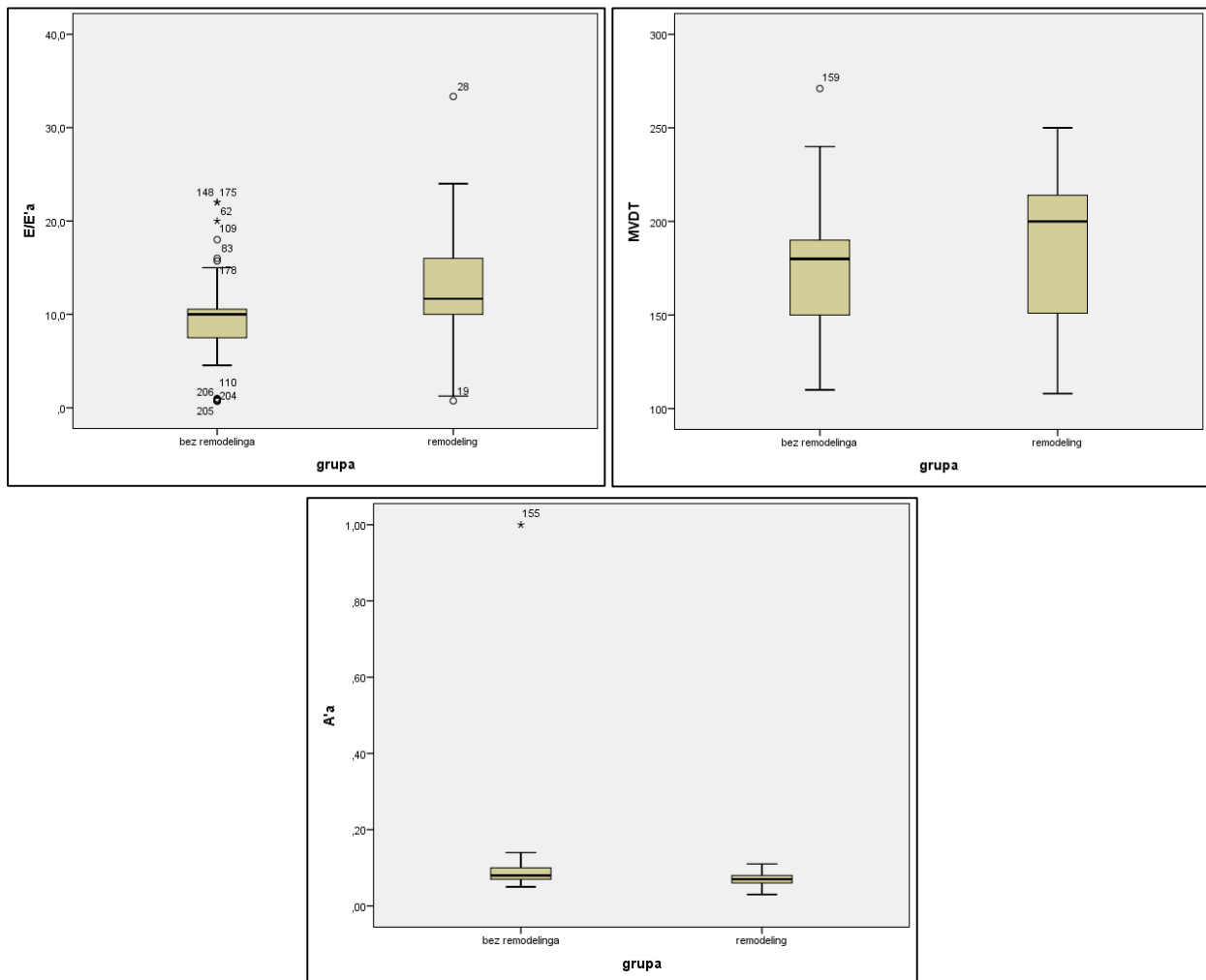
Prema univarijantnoj regresionoj analizi, WMSI_{≥2} značajno utiče na post-infarktno remodelovanje (Odds ratio 21,571 95% CI (6,395-67,095), p<0,0001), povećavajući rizik 21 puta za nastanak post-infarktnog remodelovanja leve komore.

Dijastolna funkcija leve komore

grupe	bez remodelovanja (n=155)		sa remodelovanjem (n=55)		p	t
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
E (m/s)	0,741	0,2222	0,735	0,2036	0,858	0,180
A (m/s)	0,7030	0,17504	0,7336	0,23135	0,308	1,022
E/A	1,130	0,6641	1,128	0,5674	0,250	0,928
DT (ms)	175,77	26,081	188,25	35,515	0,006	2,760
IVRT (ms)	87,64	11,595	89,85	15,738	0,271	1,103
E'a (m/s)	0,0970	0,12029	0,0711	0,10097	0,155	1,426
A'a (m/s)	0,0935	0,07672	0,0693	0,01794	0,021	2,321
E'a/ A'a	1,135	1,5274	1,016	1,1029	0,597	0,529
E/ E'a	9,365	3,4583	13,095	5,2901	<0,0001	5,919

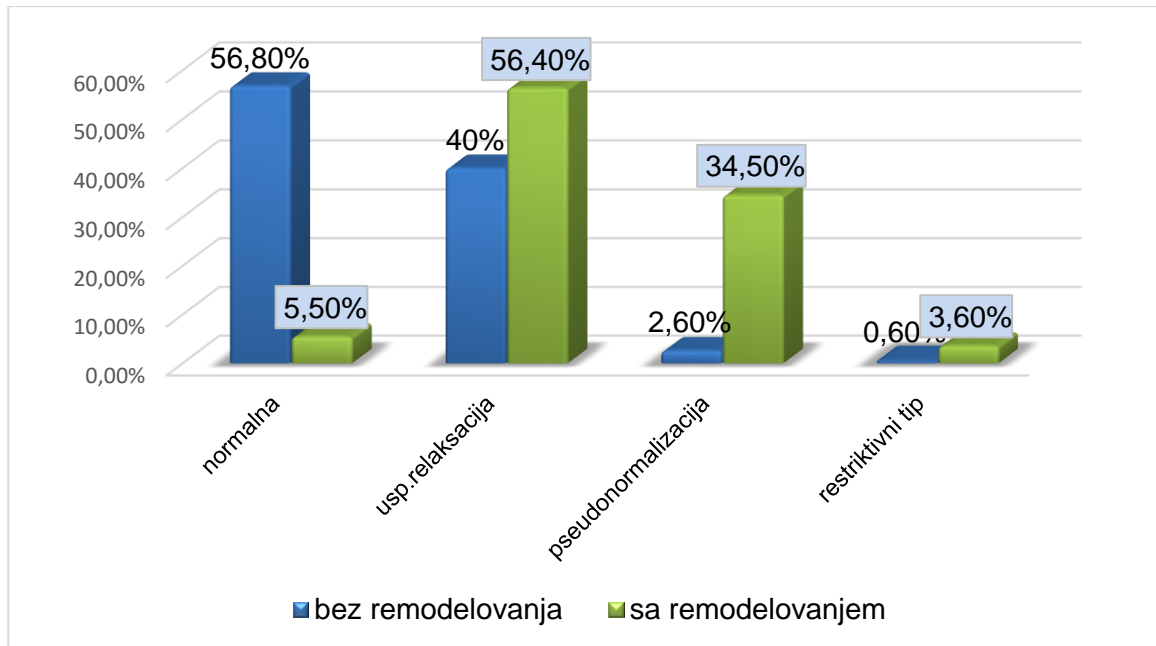
Tabela 53. Poređenje parametara dijastolne funkcije između grupa

Analizom prosečnih vrednosti parametara dijastolne funkcije (tabela 53), tri parametra se izdavaju kao statistički značajna u ispitivanoj grupi: produženo deceleraciono vreme (DT), 188 ms vs 178 ms u kontrolnoj grupi ($p=0,06$); manja kasna srednja dijastolna brzina mitralnog anulusa (A'a), 0,07 ms vs 0,09 ms ($p=0,021$) i veći indeks punjenja leve komore (E/E'a), 13,1 vs 9,4 ($p<0,0001$). Grafički prikaz distribucije statistički značajnih ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije je prikazan grafikonom 19.



Grafikon 19. Distribucija ispitanika prema parametrima dijastolne funkcije (E/E'a, DT, A'a)

Distribucija ispitanika prema postojanju i tipu dijastolne disfunkcije je prikazana grafikonom 20. Više od polovine ispitanika kontrolne grupe nije imalo dijastolnu disfunkciju (56,8%), dok u ispitivanoj grupi svega 5,5%. Dijastolnu disfunkciju po tipu usporene relaksacije je imalo više ispitanika ispitivane grupe 56,4% vs 40% kontrolne grupe. Teži oblik dijastolne disfunkcije je imalo statistički značajno više ispitanika ispitivane grupe: tip pseudonormalizacije 34,5% vs 2,6%, a restriktivni tip 3,6% vs 0,6% kontrolne grupe (Hi kvadrat test, $\chi^2=67,192$, $p<0,0001$).



Grafikon 20. Distribucija ispitanika prema postojanju i tipu dijastolne disfunkcije

Prema univarijantnoj binarnoj logističkoj analizi, postojanje dijastolne disfunkcije, na ehokardiografskom pregledu urađenom u prvih 24h nakon pPCI, ima uticaja na post-infarktno remodelovanje leve komore (Odds ratio 22,766 95% CI (6,813-76,070), $p < 0,0001$), povećavajući rizik 22 puta za nastajanje post-infarktnog remodelovanja leve komore.

8. Multivarijantna analiza ispitivanih parametara

U ovom multivarijantnom modelu (tabela 58), prediktori koji daju statistički značajan doprinos su: postojanje srčane slabosti na prijemu (Killip klasa 2-4), postojanje mikrovaskularne opstrukcije ("*no reflow*" fenomena), indeks udarnog volumena (SVI), postojanje dijastolne disfunkcije i dijametar leve pretkomore (LA).

Najjači nezavisni prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore je postojanje mikrovaskularne opstrukcije ("*no reflow*" fenomena) nakon pPCI, čiji je količnik verovatnoće, OR=30.031 95% CI, $p < 0.0001$. Pacijenti sa mikrovaskularnom opstrukcijom ("*no reflow*" fenomenom) imaju 30 puta veću šansu za post-infarktno remodelovanje leve komore od onih koji nemaju mikrovaskularnu opstrukciju ("*no reflow*" fenomen).

Sledeći po jačini nezavisni prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore je nalaz dijastolne disfunkcije (OR=27.655 95% CI, $p < 0.0001$). Pacijenti sa nalazom dijastolne disfunkcije na ranom ehokardiografskom pregledu (prva 24h) nakon pPCI imaju 27,6 puta veću šansu za post-infarktno remodelovanje leve komore.

Sa povećanjem dijametra leve pretkomore (LA), verovatnoća za post-infarktno remodelovanje leve komore se povećava 5 puta (OR=5.030 95% CI, p=0.044).

Sa većim stepenom srčane slabosti (Killip klasifikacijom) za 1 stepen, verovatnoća za post-infarktno remodelovanje je 3,4 puta veća (OR=3.405 95% CI, p=0.003).

Sa povećanjem vrednosti indeksa udarnog volumena (SVI) za 1 ml/m², za 0,826 puta se smanjuje verovatnoća za nastajanje post-infarktnog remodelovanja leve komore (OR=0.826 95% CI, p=0.037).

		p	OR	95% CI	
				donji	gornji
Killip		0,002	3,405	1,571	7,377
ST rezolucija	adekv.	0,699	1,00 ^a	0,454	3,244
	neadekv.		1,214		
cTn 0		0,244	1,033	0,978	1,091
Segment	proksimalni	0,327	1,00 ^a	0,188	1,745
	medijalni		0,573		
	distalni		0,388		
TIMI posle		0,870	1,147	0,222	5,929
"blush grade"		0,328	0,570	0,185	1,756
"no reflow"	nema ima	0,0001	1,00^a 30,031	6,103	147,771
LVIDs		0,544	1,815	0,265	12,454
EF		0,290	1,050	0,959	1,150
SVI		0,037	0,826	0,690	0,989
FS		0,694	0,974	0,857	1,108
CO		0,236	1,460	0,781	2,730
SVRI		0,056	1,001	1,000	1,001
Dij. Disfunkcija	nema ima	0,0001	1,00^a 27,655	5,291	144,553
LA		0,044	5,030	1,042	24,288

Tabela 58. Multivarijanta analiza ispitivanih parametara

Rezultat Hosmer and Lemeshow test nam pokazuje da je ovaj odabrani model dobar:

Hosmer and Lemeshow Test			
Step	Chi-square	df	Sig.
1	1,987	8	,981

9. Glavni neželjeni kardiološki događaji

U toku trajanja istraživanja od godinu dana, pratili su se: rehospitalizacije ispitanika (reHosp), reinfarkti miokarda (reAIM), rekoronarografije (reIHO), potreba za novom revaskularizacijom: interventnom (rePCI) ili hirurškom (reCABG), rehospitalizacije zbog srčane slabosti (reHF) i smrtni ishod (ex)- intrahospitalno, unutar prvih 6 meseci, između 6 meseci i godinu dana. Poređenje između grupa je prikazano u tabeli 54 i 56.

Ispitivana grupa je imala statističko značajno više neželjenih događaja u odnosu na kontrolnu grupu: rehospitalizacija iz bilo kog razloga 61,8% vs 22,6% ($p < 0,0001$); rekoronarografija 45,5% vs 18,1% ($p < 0,0001$), rehospitalizacija zbog srčane slabosti 40% vs 2,6% ($p < 0,0001$); revaskularizacija invazivnom metodom putem PCI i/ili implantacije stenta 30,9% vs 11% ($p = 0,001$) i reinfarkta miokarda 20% vs 7,1% ($p = 0,007$). Svega 2 pacijenta iz kontrolne grupe (1,3%) i 3 pacijenta iz ispitivane grupe (5,5%) su imali kardiohiruršku revaskularizaciju miokarda.

		grupa						χ^2	p
		bez remodel. (n=155)		sa remodel. (n=55)		Ukupno			
		N	%	N	%	N	%		
reHosp	ne	120	77,4	21	38,2	141	67,1	28,330	<0,0001
	da	35	22,6	34	61,8	69	32,9		
reAIM	ne	144	92,9	44	80,0	188	89,5	7,207	0,007
	da	11	7,1	11	20,0	22	10,5		
reIHO	ne	127	81,9	30	54,5	157	74,8	16,141	<0,0001
	da	28	18,1	25	45,5	53	25,2		
rePCI	ne	138	89,0	38	69,1	176	83,8	11,897	0,001
	da	17	11,0	17	30,9	34	16,2		
reCABG	ne	153	98,7	52	94,5	205	97,6	n.v.	n.v.
	da	2	1,3	3	5,5	5	2,4		
reHF	ne	151	97,4	33	60,0	184	87,6	52,398	<0,0001
	da	4	2,6	22	40,0	26	12,4		

Tabela 54. Poređenje ispitanika prema glavnim neželjenim kardiološkim događajima

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom utvrđen je uticaj post-infarktne remodelovanja leve komore na sve glavne neželjene kardiološke događaje (tabela 55): oko pet puta je povećan rizik za rehospitalizacije iz bilo kog kardiološkog razloga (OR 5,551 (2,865-40,757), $p < 0,0001$); oko tri puta za reinfarkte miokarda (OR 3,273 (1,329-8,060), $p = 0,010$); oko četiri puta za rekoronarografije (OR 3,780 (1,934-7,388), $p < 0,0001$); tri puta za ponovne revaskularizacije miokarda invazivnom metodom (OR 3,632 (1,695-7,782), $p = 0,001$); post-infarktne remodelovanje

za čak 25 puta povećava rizik za rehospitalizacije zbog srčane slabosti (OR 25,167 (8,130-77,905), $p < 0,0001$).

		p	OR	95% CI	
				donji	gornji
reHOSP	ne	<0,0001	1,00 ^a	2,865	10,757
	da		5,551		
reAIM	ne	0,0100	1,00 ^a	1,329	8,060
	da		3,273		
reIHO	ne	<0,0001	1,00 ^a	1,934	7,388
	da		3,780		
rePCI	ne	0,0010	1,00 ^a	1,695	7,782
	da		3,632		
reHF	ne	<0,0001	1,00 ^a	8,130	77,905
	da		25,167		

Tablea 55. Univarijantna analiza glavnih neželjenih kardioloških događaja ispitanika

	grupa					
	bez remodelovanja		sa remodelovanjem		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nije bilo ex	155	100,0%	52	94,5%	207	98,5%
intrahosp.	0	0,0%	1	1,8%	1	0,5%
0-6m	0	0,0%	1	1,8%	1	0,5%
6-12m	0	0,0%	1	1,8%	1	0,5%
Ukupno	155	100,0%	55	100,0%	210	100,0%

Tabela 56. Poređenje mortaliteta obe grupe ispitanika

Tokom jednogodišnjeg praćenja, tri smrtna slučaja usled koronarnog događaja su zabeležena u ispitivanoj grupi: jedan intrahospitalno (1,8%), jedan u toku prvih 6 meseci (1,8%) i jedan između 6-12 meseci. Ukupna stopa mortaliteta tokom jednogodišnjeg praćenja ispitanika sa prvim STEMI prednjeg zida lečenog pPCI je bila 1,4%. U ispitivanoj grupi sa post-infarktnim remodelovanjem leve komore stopa mortaliteta je bila 5,5% tokom godinu dana praćenja (tabela 56).

10. Ehokardiografski parametri nakon 6 meseci

grupe	bez remodelovanja (n=155)		sa remodelovanjem (n=55)		p	t
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
IVSd 1 (cm)	1,14	0,1	1,12	0,1	0,215	1,243
PLWd 1 (cm)	1,14	0,1	1,12	0,1	0,215	1,243
LVIDs 1 (cm)	3,3	0,5	4,2	0,8	0,0001	9,544
LVIDd 1 (cm)	5,1	0,5	5,8	0,6	0,0001	8,096
EDVLV 1 (ml)	106,7	25,8	163,8	43,3	0,0001	11,621
EDVLVI 1 (ml/m ²)	53,4	13,1	82,0	22,1	0,0001	5,935
ESVLV 1 (ml)	54,2	20,1	101,7	37,1	0,0001	11,783
ESVLVI 1 (ml/m ²)	27,1	10,2	51,8	18,5	0,0001	6,101
EF 1 (%)	50,0	8,0	37,6	9,9	0,0001	9,447
WMSI 1	1,4	0,4	2,0	0,3	0,0001	4,078
LA 1 (cm)	3,7	0,3	4,1	0,4	0,0001	8,768
LAVs 1 (ml)	50,2	12,7	72,1	23,9	0,0001	8,768
LAVIs 1 (ml/m ²)	25,5	6,2	36,1	11,2	0,0001	8,768
MADd 1 (cm)	3,1	0,2	3,9	0,9	0,008	2,689
E 1 (m/s)	0,7	0,2	0,8	0,2	0,527	0,633
A 1 (m/s)	0,7	0,6	0,5	0,3	0,084	1,763
E1/A1	1,2	1,1	1,7	1,2	0,011	2,555
DT 1 (ms)	174	25	147	37	0,0001	6,154
IVRT (ms)	87	12	75	15	0,0001	5,992
E'a 1 (m/s)	0,10	0,12	0,05	0,01	0,001	3,236
A'a 1 (m/s)	0,09	0,08	0,05	0,02	0,001	3,449
E'a1/A'a1	1,2	1,5	0,9	0,3	0,273	1,099
E1/E'a1	9,1	3,6	17,7	8,0	0,0001	10,677

Tabela 57. Prosečne vrednosti ehokardiografskih parametara ispitanika nakon 6 meseci

		grupa					
		bez rem. (n=155)		sa rem. (n=55)		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
tip	normalna dij.funkcija	91	58,7%	0	0,0%	91	43,3%
	usporena relaksacija	58	37,4%	14	25,5%	72	34,3%
	pseudonormalizacija	5	3,2%	22	40,0%	27	12,9%
	restrikt.tip punjenja	1	0,6%	19	34,5%	20	9,5%

Tabela 58. Poređenje postojanja i tipa dijastolne disfunkcije po grupama nakon 6 meseci

		grupa					
		bez rem. (n=155)		sa rem. (n=55)		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
LAVIs1	normalan volumen	107	74,8%	12	26,1%	119	63,0%
	blago povećan	28	19,6%	6	13,0%	34	18,0%
	umereno povećan	3	2,1%	12	26,1%	15	7,9%
	teško povećan	5	3,5%	16	34,8%	21	11,1%

Tabela 59. Poređenje indeksa volumena leve pretkomore u sistoli ($\chi^2=69,854$, $p<0,0001$)

		grupa					
		bez rem. (n=155)		sa rem. (n=55)		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
MR 1	normalna	58	37,4%	1	1,8%	59	28,1%
	blaga	77	49,7%	11	20,0%	88	41,9%
	umerena	18	11,6%	32	58,2%	50	23,8%
	teška	2	1,3%	11	20,0%	13	6,2%

Tabela 60. Distribucija stepena mitralne regurgitacije (Hi kvadrat test, $\chi^2=86,777$, $p<0,0001$)

		grupa					
		bez rem. (n=155)		sa rem.(n=55)		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
TR 1	normalna	78	50,3%	5	9,1%	83	39,5%
	blaga	71	45,8%	17	30,9%	88	41,9%
	umerena i teška	6	3,9%	33	60,0%	39	18,6%

Tabela 61. Distribucija stepena trikuspidalne regurgitacije ($\chi^2=88,477$, $p<0,0001$)

VI DISKUSIJA

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta u svetu sa stopom od 30% (1,2). Prosečno 17,3 miliona ljudi godišnje umire od KBV. Od akutnog infarkta miokarda godišnje oboli oko 6 miliona stanovnika, sa letalnim ishodom oko 25% (3). Od svih KVB, vodeće mesto u stopi mortaliteta imaju ishemijske bolesti srca. Trend mortaliteta od IBS prati obrnut trend socio-ekonomskog razvoja. U razvijenijim evropskim zemljama se uočava pad, te stopa mortaliteta iznosi od 10-30% (3,4).

Srbija ima srednju stopu umiranja od 113,8/100.000 stanovništva (5). Prema zvaničnim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, objavljenim 2014. godine na osnovu zbira nacionalnog registra, bolesti sistema krvotoka predstavljaju vodeći uzrok svih smrtnosti, sa incidencom od 53,3% i stopom 757,1/100.000 stanovnika; odmah iza su maligne bolesti sa incidencom 21,1% mortaliteta (5). Svaki osmi stanovnik u Srbiji umire od KVB. Ako dalje raščlanimo učestalost svih IBS, najviše pacijenata umire od akutnog koronarnog sindroma, 54%. Prema istim podacima, ukupan broj novoobolelih od AIM u 2014. godini je bio 16.560, sa stopom 107,7/100.000 stanovnika; muškaraca 10.270 (umrlih 3063; 30%) i 6290 žena (umrlih 2068; 33%). Od celokopnog broja novoobolelih od AIM na teritoriji Srbije, Vojvodina je obuhvatila 27,2% (4507): muškaraca 2761 (umrlih 727; 26,3%) i žena 1746 (umrlih 463; 26,5%).

Uspešna primarna perkutana koronarna intervencija predstavlja jedan od razloga za smanjenje incidence mortaliteta nakon akutnog STEMI. Međutim, prema svetskim podacima, u 25-35% bolesnika nakon AIM dolazi do razvoja post-infarktnog remodelovanja leve komore i nastanka srčane slabosti. Bolognese i saradnici opisuju populaciju od 36% post-infarktnog remodelovanja leve komore nakon uspešne pPCI (117). Fertin i saradnici, u REVE-2 (*Remodelage Ventriculaire-2*) studiji, kod 246 ispitanika sa prvim STEMI prednjeg zida, tokom jednogodišnjeg ehokardiografskog praćenja, post-infarktno remodelovanje su zabeležili u 38% ispitanika (118). Dvadeset i pet posto ispitanika sa post-infarktnim remodelovanjem LK je bilo zastupljeno u AMICI (*Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging*) studiji, od 110 ispitanika sa akutnim STEMI (119).

Naše trogodišnje istraživanje je obuhvatilo ispitanike sa prvim akutnim STEMI prednjeg zida i ima statističku distribuciju pacijenata sa post-infarktnim remodelovanjem leve komore od 26%. Nešto manji procenat u odnosu na svetske podatke, kao i na REVE-2 studiju i istraživanje Bolognese-a, objašnjava se isključivanjem ispitanika sa višesudovnom koronarnom bolesti, prethodnim reinfarktima i revaskularizacijama, težim komorbiditetima i sl. Istraživanje je napravljeno sa ciljem da se nakon uspešne reperfuzije pPCI izdvoje što raniji prediktori post-infarktnog remodelovanja leve komore.

1. Demografski pokazatelji, faktori rizika i prethodna kardiološka terapija

U ispitivanje su uključeni ispitanici od 34-84 godine, sa prosečnom starosnom dobi 58,74 godina: u kontrolnoj grupi prosek je 58,65 godina, a u ispitivanoj grupi 59 godina, bez statistički značajne razlike između grupa ($p=0,338$).

Prema zvaničnim registrima ACC/AHA, kao i najvećem broju studija, najčešće oboleli od AIM (58,15%) su bili muškarci (58,5%) od 55-65 godina (120). Starosna distribucija naših ispitanika se uklapa u podatke nacionalnog registra Instituta za javno zdravlje Srbije, gde je tokom 2014. godine, prosečna starosna stopa lečenih od AKS bila 65 ± 12 godina (5). Starosna dob je nezavisan faktor za prognozu ishoda AIM. Ovo se posebno odnosi na stariju populaciju, preko 75 godina, kod kojih je uočena veća stopa mortaliteta i morbiditeta nakon STEMI (3).

U VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) studiji, koja je obuhvatila 11,040 ispitanika, praćena je srčana slabost nakon stabilnog AIM tokom 25 meseci (61). Kao nezavisni faktori srčane slabosti su se izdvojili: starosna životna dob (OR 8,2 95%CI), šećerna bolest, prethodni IM i bubrežna insuficijencija. U TIMI rizik skor, starost preko 75 godina nosi 3 poena, što ukazuje da je snažan prediktivni faktor (121). Jedan od razloga prediktivnog uticaja starije populacije je veći broj udruženih komorbiditeta, u odnosu na mlađu populaciju, prevashodno bubrežne insuficijencije. Naravno, stepen ateroskleroze je veći, a mnogo je veća i incidenca mikrovaskularne bolesti, koja ugrožava adekvatan oporavak nakon AIM.

U praksi se izbegava reperfuziona terapija fibrinolitikima kod starije populacije, zbog veće incidence krvarenja kao komplikacije. Nasuprot tome, Devlin i ostali istraživači GRACE (*Global Registry of Acute Coronay Events*) tima su dokazali da je šestomesečni benefit starije populacije, koji su dobili reperfuzionu terapiju, značajno veći, nezavisno od godina, kao i kasnije incidence inzulta (122). Isto je utvrđeno i preporukama ACC/AHA tima: starija populacija, preko 85 godina, ima veću korist od PCI (123).

U našem istraživanju je bilo ukupno 4% starije populacije (starijih od 75 godina). Ispitanici starije životne dobi su isključeni iz istraživanja zbog veće incidence prethodno lečene koronarne bolesti (prethodni infarkti miokarda i revaskularizacije), uznapredovale ateroskelotske bolesti (koja je zahtevala dodatnu revaskularizaciju), kao i češćih udruženih komorbiditeta.

U naše istraživanje ukupno je uključeno 153 (72,9%) muškaraca i 57 (29,1%) žena. Među grupama: u kontrolnoj grupi muškaraca je bilo 70,8%, a u ispitivanoj grupi 80%. Ne postoji statistički značajna razlika u polnoj zastupljenosti između ispitivanih grupa ($p=0,186$). Odnos prema polu je bio 3:1, što odgovara polnoj distribuciji AIM opisanoj u literaturi (3).

O'Garra i članovi tima ACC/AHA, u preporukama za akutni STEMI, opisuju distribuciju ženskog pola sa 30%, što predstavlja snažan nezavisan prediktor (19). Generalno, manja distribucija žena se objašnjava protektivnim delovanjem estrogena na proces ateroskleroze tokom fertilnog perioda, ali i većom izloženosti muške populacije faktorima rizika, usled odgovarajućeg stila života. Odnos polne distribucije se smanjuje u starijoj životnoj dobi, sa 70 i više godina se taj odnos menja u 2:1 (3).

Prema nacionalnom registru Srbije, prosečno je bilo 62% muškaraca i 38% žena lečenih od AIM u svim jedinicama intenzivne nege u toku 2014. godine (5). Svakako, muški pol jeste nezavisni prediktor za oboljevanje AIM.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja, ni jedan faktor rizika za ishemijsku bolest srca se nije izdvojio kao mogući prediktor za post-infarktno remodelovanje leve komore. Faktori rizika se multipliciraju. Distribucija faktora rizika našeg istraživanja odgovara distribuciji za AIM. Najzastupljenija je arterijska hipertenzija, nešto više u kontrolnoj grupi 56,1% vs 47,3%, bez statističke značajnosti u prediktivnom smislu za post-infarktno remodelovanje leve komore ($p=0,258$). Ovi podaci se uklapaju u američke registre, gde je arterijska hipertenzija zastupljena u oko 54,1% pacijenata sa AIM (120). U Srbiji je HTA znatno više zastupljena, prema nacionalnom registru u čak 73,4% pacijenata sa AKS (5).

U svetu je poznata multicentrična INTERHEART studija, koja je rađena u 52 zemlje, a obuhvatila je 12.461 pacijenata sa prvim AIM, ispitujući način ishrane i faktore rizika. Arterijska hipertenzija je opisana u 18% pacijenata sa prvim AIM (124). Povišen sistolni krvni pritisak je snažan riziko faktor za IBS, dok je dijastolna hipertenzija zastupljenija u starijoj populaciji. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, arterijska hipertenzija, kao riziko faktor, je bila zastupljena u 73% bolesnika sa AKS (5). Epidemiološke studije pokazuju da povećanje krvnog pritiska iznad 110/75 mmHg progresivno povećava rizik od KVB.

Dijabetes melitus je bio najmanje zastupljen riziko-faktor u našem istraživanju: 16,8% kontrolna vs 18,2% ispitivana grupa ($p=0,812$). Veoma često se pacijentima tokom hospitalizacije zbog AIM dijagnostikuje novootkrivena šećerna bolest. Prema nacionalnom registru Srbije, prosečna incidenca šećerne bolesti opšte populacije je 12,4% (5). U INTERHEART studiji DM je bio zastupljen kod 10% ispitanika (124). Prema *Copenhagen Heart* studiji, tip 2 DM trostruko povećava relativni rizik od IM i šloga, dok je rizik dvostruko veći po pitanju mortaliteta, nezavisno od drugih riziko-faktora za KVB (125).

Dijabetičari često imaju udruženu arterijsku hipertenziju, gojaznost i metabolički sindrom, u odnosu na populaciju ne-dijabetičara. Šećerna bolest tip 1 i tip 2 ima značajan uticaj na

mikrovaskularne komplikacije. Stoga, u rutinskoj praksi, među opštom, a posebno starijom populacijom, treba uvesti skrining kontrole šećera u krvi, lipidnog statusa i krvnog pritiska.

Interesantna su istraživanja DM kao prediktora za post-infarktno remodelovanje i srčanu slabost. Solomon sa saradnicima je utvrdio da se srčana slabost češće javlja kod pacijenata sa DM, u odnosu na ne-dijabetičare, ali i da incidenca i stepen post-infarktne dilatacije leve komore nisu značajno veći kod dijabetičara (126).

Dini i saradnici nisu našli nikakvu razliku uticaja na post-infarktno remodelovanje LK između dijabetičara i ne-dijabetičara (127). Oba istraživanja se uklapaju u rezultate našeg istraživanja, gde DM nema statistički značajnog uticaja na post-infarktno remodelovanje LK ($p=0,812$).

U našem istraživanju, pušenje kao faktor rizika je bio podjednako zastupljen u obe grupe, u kontrolnoj grupi kod 43,2%, a u ispitivanoj kod 43,6% ispitanika ($p=0,936$). Interesantan je podatak da je kontrolna grupa imala veći odnos prosečno popušanih kutija cigareta/godinama pušačkog staža ("*pack/year*"): 24.5 vs 20.21, ali bez statističke značajnosti ($p=0,09$).

U svetskoj literaturi, a posebno američkom nacionalnom registru, pušenje, kao faktor rizika kod AIM, ima incidencu oko 30-40% (123). Prema INTERHEART studiji (sprovedena u 52 zemlje), procenat pušača sa privim AIM je bio 36% (124). Skorija studija Larsena GK i saradnika, objavljena u "*Cases and Rate*" 2013. godine, opisuje da među 6892 ispitanika sa akutnim STEMI i pPCI, bilo je mnogo više pušača u odnosu na celokupnu populaciju, 46,4% vs 20,5% (128).

U svetu je primećen trend smanjenja pušenja. Prema Mozaffarian-u i saradnicima (120), podacima publikovanim 2015. godine, incidenca pušača 1998. godine je bila 24,1% svih KVB u SAD, a 2013. godine je smanjena na 17,3%, što je objašnjeno pojavom elektronskih cigareta, ali i značajnim učinkom primarne prevencije. Rizik od reinfarkta, u toku godinu dana se smanjuje za 50% kod pušača sa prebolelim IM koji prestanu sa pušenjem, a nakon 2 godine se izjednačava sa rizikom nepušača.

Prema nacionalnom registru Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut" objavljenom 2014. godine, prosečno je bilo 35,3% pušača lečenih od AKS (5). Prema istim podacima, u ukupnoj populaciji, raspodela pušača prema polu je: 37,9% muškaraca i 31,6% žena. Srbija spada u zemlje sa većom incidencom pušača, zajedno sa Grčkom, Albanijom, Turskom i azijskim zemljama. Programi odvikavanja od pušenja mogu da imaju značajan učinak na prevenciju KVB, posebno kod mlađe populacije.

Hiperlipoproteinemija je u našem istraživanju bila zastupljena u nešto većem broju u ispitivanoj grupi 38,2% vs 31,6% kontrolne grupe, ali bez statističkog značaja ($p=0,375$). U

nacionalnom registru Instituta za javno zdravlje Srbije, ovaj podatak je veći: udeo HLP je bio u 52,3% pacijenata lečenih od AKS tokom 2014. godine (5).

U INTERHEART studiji, hiperlipoproteinemija je bila zastupljena u 49% ispitanika sa AIM (124). Slična istraživanja su utvrdila povećan rizik prisustva HLP kod starije populacije. Incidenca HLP starijih ispitanika sa IBS je bila značajno veća, u odnosu na istu populaciju bez IBS (75-85% vs 40-48%) (120). Svakako, bolji rad primarne zaštite i veća zastupljenost i dostupnost novije statinske terapije, može pozitivno uticati na smanjenje poremećaja metabolizma lipida, a time i na prevenciju IM, šloga i celokupnog KV mortaliteta.

Prema zvaničnim vodičima Evropskog udruženja kardiologa i Evropskog udruženja za aterosklerozu (*the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society*), potrebno je dostići vrednost LDL holesterola manju od 1,8 mmol/l za 4-6 nedelja od akutnog STEMI (20,129). Paralelno sa lipidnim statusom, treba pratiti i parametre jetrene i bubrežne funkcije, kako bi se sa odgovarajućom dozom postigle željene vrednosti frakcija holesterola. Prema najnovijoj literaturi, favorizuju se visoke doze atorvastatina (80 mg dnevno) i rosuvastatina (do 40 mg dnevno) kod bolesnika sa AIM.

Velike duplo-slepe kontrolisane multicentrične studije: A to Z studija (*The A TO Z Weight Loss Study*), ASTEROID studija (*Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) i PROVE-IT TIMI 22 studija (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial–Thrombolysis In Myocardial Infarction-22*), ispitivale su terapiju različitim dozama statina (inhibitori 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl (HMG) CoA reduktaze), u smislu stabilizacije plaka kod hronične aterosklerotske bolesti (62,63). Iste studije su pokazale da upotreba statina utiče na redukciju neželjenih događaja (MACE) u značajnom procentu. Naravno, potrebno je nastaviti dalje ispitivanje novijih terapija, ali i uticati na modifikaciju faktora rizika radi regresije aterosklerotskog procesa.

Svetsku pažnju privuklo je eksperimentalno ispitivanje Celermajer-a i saradnika, koji su pokazali značajnu ulogu cirkulišućeg endotelnog progenitornog faktora koštane srži na proces vaskularnog zalečenja (9). Ove ćelije se mogu vezati na mesto oštećenja krvnog suda i dovesto do nastanka zdravog, netrombogenog i neaterogenog endotela. Regulativni procesi na koje utiču ove ćelije su starenje i konvencionalni faktori rizika, kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipoproteinemija. Novija klinička ispitivanja bi mogla ići u ovom smeru.

Pozitivan hereditet za koronarnu bolest je uslovno nezavisan prediktivni faktor i u svetskoj literaturi se opisuje u incidenci od oko 40-50% AKS (120,123). Prema nacionalom registru Srbije u 2014. godini je bio zastupljen kod 52,9% pacijenata lečenih od AKS (5). Kod naših ispitanika je bio zastupljen u sličnom procentu: 49,1% u ispitivanoj grupi i 45,2% u kontrolnoj grupi ($p=0,258$).

Tri najveće studije koje su se bavile istraživanjem faktora rizika za IBS: *the Framingham Heart Study*, *the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* i *the Chicago Heart Association Detection Project in Industry*, obuhvatile su 380.000 ispitanika. Od tog broja, 21.000 je umrla od IBS. Prema ovim multicentričnim studijama, glavni rizici za IBS su: ukupni holesterol $\geq 6,22$ mmol/l, krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg, pušenje i šećerna bolest (130). Među umrlim ispitanicima, bar jednom od ovih faktora je bilo izloženo 87% do 100% ispitanika.

U našem istraživanju, po pitanju prethodne kardiološke terapije, nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima su najviše korišćeni kardiološki lekovi pre prijema na IKVBV u obe grupe ispitanika. Znatno iza njih, gotovo podjednako su ordinirani beta blokatori i kalcijumski antagonisti, pa antagonisti angiotenzin-II receptora i diuretici. Najmanje su korišćeni alfa adrenergički blokatori i antihipertenzivni lekovi sa centralnim delovanjem. Ova distribucija po grupama lekova odgovara lečenju arterijske hipertenzije i/ili stabilne angine pectoris, zbog čega su i inače ispitanici koristili kardiološku terapiju pre prijema. Sve grupe kardioloških lekova su više koristili ispitanici kontrolne grupe, što se može objasniti i većom incidencom arterijske hipertenzije u kontrolnoj grupi, u odnosu na ispitivanu grupu.

Savetuje se da krvni pritisak bude manji od 130/80 mmHg za sve kardiovaskularne bolesnike (131). Velike studije: HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), EUROPA (*EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) i CAMELOT (*Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*), savetuju redukciju HTA kod visoko rizičnih pacijenata, a pokazale su i veliku korist od prethodne primene ACE inhibitora u smanjenju rizika kod KVB (132-134).

Poznato je da u kasnijoj fazi remodelovanja, medikamentna terapija može da ima značajnu ulogu (131). Hronična promena ACE inhibitora je povezana sa redukcijom stepena dilatacije LK, što je utvrđeno velikom, multicentričnom GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*) studijom, koja je sprovedena u 200 italijanskih koronarnih jedinica na 19.344 ispitanika sa AIM. U odnosu na placebo grupu, pacijenti lečeni lizinoprilom su imali manji intrahospitalni mortalitet (4,7% vs 5,3%, $p=0,05$), a jednogodišnji mortalitet, sa stopom od 8/1000, se nije promenio ni tokom petogodišnjeg praćenja ispitanika: 10/1000 ispitanika (59,135). Prema GISSI-3 studiji, efekat ACE inhibitora kod bolesnika sa AIM se vidi već nakon 6 nedelja. Dokazano je da dugoročna primena beta blokatora može da ograniči, pa čak i smanji stepen remodelovanja i disfunkcije LK. Multicentrična, randomizirana, placebo-kontrolisana, CAPRICORN (*Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction*) studija, na 1959 ispitanika, pokazalaje da dva puta dnevno davanje karvedilola od 25 mg, u periodu 6-8 nedelja, smanjuje ukupni mortalitet (12% vs 15%, HR 0,77, $p=0,03$) bolesnika sa AIM i ejekcionom frakcijom manjom od 40%, u periodu praćenja 1,3 godine (136). Stoga je našim pacijentima, a u okviru preporuka ESC/ACCF/AHA, ordiniran inhibitor

angiotenzin konvertujućeg enzima i beta blokator (ukoliko nije bilo kontraindikacija) u post-infarktnoj terapiji nakon pPCI (18-20).

2. Fizikalni nalaz

U našem istraživanju, obe grupe ispitanika su bile homogenizovane prema indeksu telesne mase (BMI-"*Body mass index*") i indeksu telesne površine (BSA-"*Body surface area*"). Prosečan BMI u kontrolnoj grupi ispitanika je bio 27 kg/m², dok je u ispitivanoj grupi iznosio 27,2 kg/m², bez statistički značajne razlike u prosečnoj vrednosti BMI (p=0,848).

S' obzirom da se normalnim BMI smatraju vrednosti od 18,5-20 kg/m², može se reći da su ispitanici bili blago uhranjeni, ali bez kriterijuma za gojaznost (BMI>30 kg/m²). BMI prime (BMI ispitanika/ BMI_n=25) je iznosio 1,07 u kontrolnoj grupi i 1,08 u ispitivanoj grupi, što znači da su ispitanici imali za 7%, odnosno 8%, povećanu telesnu težinu, u odnosu na svoju idealnu. Gojaznost predstavlja jedan od faktora rizika za ishemijsku bolest srca, te treba težiti kod svakog pacijenta sa IBS na povećanju fizičke aktivnosti i promeni načina ishrane, kako bi BMI bio u ≤25 kg/m².

Prosečna vrednost BSA u obe grupe ispitanika bila je 2,0 m² (p=0,448), a koristila se za indeksiranje, radi lakšeg tumačenja i poređenja parametara između ispitanika.

Prosečna srčana frekvenca (SF) u obe grupe ispitanika je bila približno ista: u kontrolnoj grupi 83,17/min, a u ispitivanoj grupi 85,82/min, bez statistički značajne razlike u vrednosti SF između posmatranih grupa (p=0,341). SF je snažan prognostički faktor STEMI pacijenata, udružena je sa srčanom slabošću, pa je tako i uvrštena u mnoge prognostičke skorove za AIM (TIMI, Syntax Score, GRACE skore i sl.).

Danski istraživači u DIAMOND (*the Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide*) studiji su obuhvatili 1518 pacijenata sa AIM, od kojih je 1510 imalo srčanu slabost po prijemu i disfunkciju leve komore (137). U ovoj studiji, SF je nezavisan prognostički faktor desetogodišnjeg mortaliteta (HR 1,14 95% CI (1,09-1,19); p<0,0001). Parodi i saradnici su pokazali da je ubrzana SF na prijemu udružena sa povećanim mortalitetom tokom šestomesečnog praćenja STEMI bolesnika (138).

Velika studija Joyce E i saradnika je rađena na 946 pacijenata sa akutnim STEMI (60±11 starosne dobi, 77% muškaraca) nakon pPCI (139). Ehokardiografski pregled je rađen na prijemu i nakon 6 meseci, nakon čega je izdvojena ispitivana grupa sa post-infarktним remodelovanjem leve komore (30,7 % ispitanika). U odnosu na kontrolnu grupu bez remodelovanja, ispitivana grupa je imala veću SF na otpustu (72±11 vs 68±12, p<0.001), veći *peak* tropinina cTn I (5.6 ug/L vs 3.7

ug/L, $p < 0.001$) i kreatin-fosfokinaze CK (2083 U/L vs 1469 U/L, $p < 0.001$), nižu ejakcionu frakciju (45 ± 10 vs $48 \pm 9\%$, $p < 0.001$) i veću zastupljenost prednje descendentne arterije (RIA) kao infarktne arterije (52% vs 44%, $p = 0.02$). Prosečna SF na otpustu je bila 69 otkucaja/min. Kao nezavisni prediktori post-infarktne remodelovanja su se izdvojili SF na otpustu > 69 /min (OR 1.5, 95% CI (1.10-2.04), $p = 0.01$) i povišen troponin cTn I (OR 1.06, 95% CI (1.03-1.09), $p < 0.001$).

Preporuke ESC/ACC/AHA su uvođenje beta blokatora kod STEMI bolesnika sa smanjenom sistolnom funkcijom ($EF < 40\%$) i sa srčanom slabošću, ukoliko ne postoje kontraindikacije (19,20).

Prema novijem istraživanju uticaja ivabradina na koronarnu bolest i disfunkciju LK, BEAUTIFUL (*morbidity-mortality Evaluation of the Inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*) studiji (na 10.971 pacijenata), ukoliko je SF > 70 /min, povećan je rizik mortaliteta, rehospitalizacija zbog srčane slabosti i reinfarkta ($p < 0.001$), kao i koronarne revaskularizacije ($p = 0.016$). Svako povećanje SF za 5/min, povećava rizik navedenih komplikacija. Ovom studijom je pokazan benefit ivabradina u regulisanju SF kod koronarnih bolesnika (140).

Od 2001. godine, na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine postoji jedinstven skor-sistem, AMIS-NS, za evaluaciju morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa AIM (116). Najpre je primenjen za procenu funkcije miokarda STEMI bolesnika lečenih fibrinolitikom terapijom, a kasnije i pacijenata lečenih pPCI. Glavna odrednica AMIS-NS skora je Jung varijabla, kao indeks disfunkcije leve komore. Prema Jungu i saradnicima, $JV < 0.208$ je nezavisan prediktor mortaliteta bolesnika sa AIM i Killip 3 srčanom slabošću (141).

U našem istraživanju, obe grupe su imale nižu prosečnu vrednost „Jung varijable“: u kontrolnoj grupi ispitanika iznosi 0,101235, a u ispitivanoj grupi 0,029296, bez statistički značajne razlike između posmatranih grupa (T test, $t = 0,605$, $p = 0,546$).

Sistolni krvni pritisak (SBP) i arterijska hipertenzija na prijemu se uzimaju u razmatranje za praćenje preživljavanja STEMI pacijenata. GISSI-2 studijom, intrahospitalni i šestomesečni mortalitet STEMI lečenog fibrinolizom, bio je veći kod hipertenzivnih bolesnika na prijemu, nego kod normotenzivnih. Isto važi i za srčanu slabost, rekurentne angine i reinfarkte (142).

De Luca i saradnici su utvrdili da kod STEMI bolesnika sa pPCI, arterijska hipertenzija na prijemu je nezavisan faktor, udružen sa većim mortalitetom, reinfarktima i trombozama, u periodu praćenja od 1200 dana (143).

Nasuprot tome, postoji i istraživanje Abrignani i saradnika, koji su kod hipertenzivnih pacijenata sa prvim AIM imali bolji intrahospitalni ishod u odnosu na starosnu dob i pol, moguće

zbog manje zahvaćenosti infarktne regije ili drugog patofiziološkog mehanizma (144). Do istog zaključka su došli i Erne sa saradnicima: prethodna HTA je bila udružena sa boljom prognozom pacijenata sa AKS (145). Bilo je i studija koje nisu utvrdile razliku u incidenci mortaliteta između hipertenzivnih i normotenzivnih ispitanika.

U našem istraživanju smo imali veći udeo hipertenzivnih pacijenata na prijemu u kontrolnoj grupi (51%), u odnosu na ispitivanu grupu (45,5%). To se objašnjava činjenicom da je veći broj ispitanika kontrolne grupe imao arterijsku hipertenziju kao faktor rizika za IBS. Ipak, veći broj hipotenzivnih bolesnika je bio u ispitivanoj grupi (7,3%), u odnosu na kontrolnu (1,3%). Između ispitivanih grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na distribuciju arterijskog krvnog pritiska na prijemu ($p=0,069$), kao ni po pitanju srednjeg arterijskog pritiska ($p=0,323$).

Suprotno arterijskoj hipertenziji, hipotenzija se smatra značajnim prediktorom mortaliteta STEMI pacijenata. U TIMI rizik skor, SBP < 100 mmHg se dodeljuju 3 boda (121). U mesečnom preživljavanju, arterijska hipotenzija je mnogo značajniji prediktor u odnosu na hipertenziju, prema globalnom registru AKS: "*the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines*" (146). Prema GUSTO-IIb (*the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes*) studiji i PURSUIT (*Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy*) studiji, sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg predstavlja nezavisan prediktor 48h- i jednomesečnog mortaliteta bolesnika sa AKS (147,148).

Prema poslednjim ESC/ACC/AHA preporukama, nezavisni prediktori ranog mortaliteta kod STEMI pacijenata su: starosna dob, Killip klasa, totalno ishemijsko vreme, srčani zastoj, tahikardija, hipotenzija, STEMI prednjeg zida, prethodni IM, šećerna bolest, pušenje kao faktor rizika, bubrežna insuficijencija i povišeni biomarkeri nekroze miokarda (18-20).

Pojava srčane slabosti na prijemu kod STEMI bolesnika je udružena sa većim stepenom mortaliteta, komplikacijama, dužom hospitalizacijom, kao i rehospitalizacijama. U svetu je prihvaćena kanadska klasifikacija srčane slabosti, tzv. Killip klasifikacija. Mnogo je istraživanja rađeno na temu prediktivnog uticaja srčane slabosti na morbiditet, preživljavanje i mortalitet STEMI pacijenata.

U Globalnom registru akutnog koronarnog sindroma, GRACE (*The Global Registry of Acute Coronary Events*) studiji, obuhvaćeno je 16.166 pacijenata sa AKS bez kardiogenog šoka (149). Ukupno, 13% ispitanika je bilo sa srčanom slabošću Killip klase 2 i 3 na prijemu, što je utvrđeno kao četverostruki rizik za intrahospitalni mortalitet (13% vs 2,9%; $p<0,0001$), a trostruki rizik za šestomesečni mortalitet (8,5% vs 2,8; $p<0,0001$). Logističkom regresionom analizom, prisustvo srčane slabosti na prijemu je nezavisan prognostički faktor hospitalne smrtnosti (OR 2,2 95% CI; $p<0,0001$).

U skorijoj studiji, El-Menayer i saradnici su pratili prognostički značaj prisustva srčane slabosti u AKS. To je jedna od većih multicentričnih studija na teritoriji SAD ove vrste (*the Gulf Registry of Acute Coronary Events*), koja je obuhvatila 6704 pacijenata, u trajanju od 6 meseci, publikovana 2010. godine (150). Ukupan broj ispitanika sa srčanom slabošću je bio 36%, a sa težim oblikom 22% (Killip 3 i 4). Pojava srčane slabosti (Killip 2-4) u akutnom STEMI je udružena sa većim stepenom mortaliteta (OR 28 95% CI, $p < 0,0001$). Može se zaključiti da je prisustvo srčane slabosti (Killip 2-4) visoko prediktivan nezavisan faktor mortaliteta STEMI pacijenata.

Melo i saradnici su Brazilskom kohort studijom, na grupi od 1967 pacijenata i periodom praćenja od 5 godina, Cox proporcionalnim hazard modelom, izdvojili Killip klasifikaciju kao signifikantni, postojani, konzistentni prediktor u proceni mortaliteta i morbiditeta NSTEMI (Wald χ^2 16.5, $p=0.001$) i STEMI (Wald χ^2 11.9, $p=0.008$) pacijenata (151). Ovaj prediktor je nezavisan od kliničkih, laboratorijskih, elektrokardiografskih i angioloških karakteristika.

Pojava srčane slabosti na prijemu je znak da treba biti agresivniji sa terapijom, a u cilju prevencije post-infarktnog remodelovanja LK i mortaliteta. Stanje kardiogenog šoka, prema preporukama Evropskog i Američkog udruženja kardiologa (ESC/ACC/AHA), zahteva kompletnu revaskularizaciju miokarda, uz odgovarajuću medikamentnu terapiju i potporu mehaničke ventilacije, a po potrebi i supurativnu primenu intra-aortne balon pumpe (18-20). I pored svega, smrtnost bolesnika sa akutnim ST eleviranim infarktom u kardiogenom šoku je 80%.

Pored standardne terapije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ili antagonistima angiotenzin II blokatora), beta blokatorima i diureticima, antagonisti aldosterona se posebno preporučuju za teži oblik srčane slabosti. EPHEUS (*the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) studija je obuhvatila 6642 STEMI pacijenata sa disfunkcijom leve komore (65). U periodu praćenja od 16 meseci, pokazala je da antagonisti aldosterona za 15% smanjuju ukupni mortalitet (RR 0.85 95% CI (0.75 to 0.96); $p=0.008$), a za 13% smanjuju rehospitalizacije i ishemijske događaje (RR 0.87 95% CI (0.79 to 0.95); $p=0.002$).

U našem istraživanju smo utvrdili da je **prisustvo srčane slabosti na prijemu (Killip klasa 2-4) snažan nezavisan prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore**. Prema multivarijantnoj analizi, povećanjem stepena srčane slabosti (Killip klasifikacijom) za 1, povećava se verovatnoća za post-infarktno remodelovanje **3,5 puta** (OR 3,405 95% CI; $p=0,002$). Prosečna vrednost stepena srčane slabosti u kontrolnoj grupi je bila 1,23 sa standardnom devijacijom 0,520, dok je u ispitivanoj grupi iznosila 1,67 sa standardnom devijacijom 0,818 (Mann-Whitney test, $U=2893$, $p < 0,0001$). Ukupan broj ispitivane populacije sa srčanom slabošću na prijemu je bio 27,6%. U ispitivanoj grupi, više od polovine ispitanika je imalo srčanu slabost na prijemu: Killip klasu 2 je imalo čak 40%, dok je najteži oblik kardijalne dekompenzacije, plućni edem i kardiogeni šok na prijemu imalo po 5,5% ispitanika (ukupno 11%). Kompenzovanih bolesnika ispitivane grupe na prijemu je bilo manje od polovine, tačnije 49,1%. Ispitanici kontrolne grupe su uglavnom bili kompenzovani pri prijemu: 80,6% je imalo Killip klasu 1; Killip klasu 2 srčane slabosti je

imalo 16,1% ispitanika; u edemu pluća na prijemu u kontrolnoj grupi je bilo 2,6% ispitanika, dok u kardiogenom šoku 0,6%.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ objavljenim 2014. godine, incidenca STEMI u svim Koronarnim jedinicama Srbije je bila 53,9%; od svih AIM, prednji zid je bio zahvaćen u 37,6%, a incidenca srčane slabosti svih AIM je bila 2,3% (5).

3. Totalno ishemijsko vreme i rezolucija ST segmenta

U poslednjih desetak godina primena pPCI je vodeći oblik reperfuzione terapije u Evropi i SAD i kao takva ušla je u zvanične preporuke ESC i ACC/AHA za lečenje akutnog STEMI (18-20):

- Reperfuziona terapija je indicovana kod pacijenta sa STEMI, ukoliko su tegobe počele u periodu kraćem od 12h (klasa I, nivo dokaza A). Primarna PCI ima prednost nad fibrinolizom ukoliko je izvodi iskusan tim interventnih kardiologa i ukoliko je vreme od FMC do pPCI (FMCTB) unutar 120 min.
- Nivo I, klasa dokaza C. indikacije za pPCI, kod pacijenta kod kojih tegobe traju duže od 12h, jeste prisustvo ishemijske, životno ugrožavajućih aritmija ili konstantnog bola u grudima.
- Ukoliko je prisutan težak oblik akutne srčane slabosti ili kardiogeni šok, indicovana je reperfuziona terapija pPCI, ukoliko TIV nije jako produženo (klasa I, nivo dokaza B).

Demografski, čak 4 zemlje EU su potpuno inkorporisale pPCI kao oblik reperfuzije u akutnom STEMI (152,153), dok je u ostalim zemljama EU primena fibrinolitičke terapije izuzetno retka (Velika Britanija 6%, Poljska 7% i Francuska 8%) u sveukupnoj incidenci STEMI.

Za primenu pPCI, kao reperfuzione terapije, vreme od FMC do prvog prolaska žicom/insuflacije balonom u infarktenu arteriju (FMCTB) mora biti unutar 120 minuta. Preporuke se da se ovo vreme skрати na 90 minuta, čak kod komplikovanih i većih STEMI, do 60 minuta; dok za fibrinolizu, vreme od FMC do reperfuzije, mora biti kraće od 30 minuta. Ukoliko je SHMP u mogućnosti da transportuje bolesnika u centre za pPCI, tada tzv. DTB- "*door to balloon time*" (vreme od ulaska u bolnicu do prolaska žicom/balonom u infarktenu leziju) bi trebalo da bude do 60 minuta.

Veliki je broj studija napravljen po pitanju totalnog ishemijskog vremena (TIV). Brodie i saradnici su dokazali da je TIV unutar 120 minuta glavni faktor preživljavanja i oporavka LK nakon pPCI (154). U periodu dužem od 120 minuta, oporavak leve komore je umerenog stepena, a

preživljavanje je relativno nezavisno u odnosu na TIV, jer tada i drugi faktori utiču na oporavak miokarda.

Miura i saradnici su pokazali da pacijenti sa pPCI, koji imaju TIV unutar 240 minuta, imaju bolju prognozu (155). Prema istom istraživanju, kod ispitanika sa umerenom i teškom disfunkcijom LK, totalno ishemijsko vreme nije imalo statistički značajnog uticaja na MACE i mortalitet.

Stone i saradnici su utvrdili da je TIV manje bitno za mortalitet nakon primene pPCI, za razliku od fibrinolitičke terapije, gde je poznati pojam „zlatnog sata" (156).

CAPTIM (*the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*) studija je pokazala veći benefit u smanjenju mortaliteta i kardiogenog šoka kod bolesnika koji su tegobe imali unutar 2h i dobili prehospitalno fibrinolizu, u odnosu na bolesnike koji su transportovani u neki od centara gde je izvršena odložena pPCI (157). STREAM (*the STRategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction*) studija je rađena u 15 zemalja i 99 centara, na 1892 pacijenata. Pokazala je benefit pre-hospitalne fibrinolize, u odnosu na pPCI, kod pacijenata koji su bol dobili unutar 3 sata, a pPCI nije bilo moguće sprovesti unutar 120 min od FMC (158). Ipak, veća je bila incidenca intrakranijalnih krvarenja, posebno kod starijih pacijenata i tada je imala teške komplikacije, sa smrtnošću većom od 50%.

Pacijente sa visokim kliničkim rizikom: stariji bolesnici (>75g), pacijenti u kardiogenom šoku, sa Killip klasom ≥ 3 ili sa širokim prednjim infarkt, treba odmah transportovati u centre koji su osposobljeni za pPCI. Često, u ovim situacijama interventna procedura zahteva potporu i drugih aparata: respiratora, intra-aortne balon pumpe i sl.

Velika OAT (*Occluded Artery Trial*) studija je rađena na 2166 pacijenata sa STEMI, u toku 4 godine praćenja (153). Pokazala je da ne postoji nikakav klinički značaj PCI, u odnosu na medikamentni tretman, kod bolesnika koji su asimptomatični i klinički stabilni, a tegobe traju duže, od 3-28 dana. U ovom periodu nema benefita kasnog otvaranja zapušene koronarne arterije, šta više, povećava se rizik.

Prema podacima Miedema i saradnika, svega 66% pacijenata sa akutnim STEMI ima preporučeno vreme od FMC do pPCI (FMCTB) kraće od 120 minuta (159). Ovo vreme je uticaj socijalno-ekonomskog razvoja stanovništva i opšte prosvetlosti, tj. nivoa medicinske edukacije, kao i stepena razvoja i organizovanosti službe hitne medicinske pomoći i svih urgentnih jedinica. Sa druge strane, ne manje bitna je i mreža bolnica koje imaju kapacitet sa interventnom procedurom 24h, 7 dana u nedelji (7/24), na određenom prostoru, kao i stepen utreniranosti interventnog tima, nivo opreme i materijala (160).

Za totalno ishemijsko vreme unutar 3h, vreme reperfuzije je najkritičnije, bilo da je to pPCI ili fibrinoliza (41). U ovom slučaju, svako odlaganje reperfuzije za 30 minuta je udruženo sa 8% relativnog mortaliteta na godišnjem nivou (152,153). Prema nacionalnom vodiču za lečenje infarkta miokarda Velike Britanije ("*Treatment of Heart Attack National Guidance*"- NIAP), za

vreme FMCTB unutar 60-120 minuta, intrahospitalni mortalitet je 2,7%, jednomesečni 2,9%, a jednogodišnji mortalitet je 5,1%. Međutim, ukoliko se to vreme produži na duže od 180 minuta, intrahospitalni mortalitet se povećava na čak 11,4%, dok je jednogodišnji mortalitet 15,9% (161).

U cilju efektivne implementacije mreže pPCI širom Evrope, Evropsko udruženje kardiologa (ESC) je osnovalo radnu grupu za perkutanu koronarnu intervenciju pod originalnim nazivom *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)* sa inicijativom: „Stent za život“ (*“Stent for life”*), a sve sa ciljem za pravovremenu i efektivnu reperfuzionu terapiju (bilo fibrinolitički, ili primenom pPCI procedure), kroz fokusirane implementirane programe, vođene specifičnošću nacionalnih programa zdravstvene zaštite (162). Ova inicijativa je našla pozitivan odgovor u svim zemljama Evrope.

U našem istraživanju nismo pokazali da totalno ishemijsko vreme ima prognostički značaj za post-infarktno remodelovanje leve komore, te smo bliži istraživanju Stone i saradnika (156). Prosečno totalno ishemijsko vreme u obe grupe ispitanika je bilo 211 minuta: 225 minuta u ispitivanoj grupi i 206 minuta u kontrolnoj grupi. Pacijenti iz ispitivane grupe imaju duže totalno ishemijsko vreme, ali ne statistički značajno ($p=0,546$). Polovina ispitanika (47,6%) je imala preporučeno totalno ishemijsko vreme do 120 minuta: u kontrolnoj grupi 49,7%, dok je broj ispitanika sa preporučenim totalnim ishemijskim vremenom do 120 minuta u ispitivanoj grupi bio 41,8%. Između posmatranih grupa, u distribuciji ispitanika koji su imali totalno ishemijsko vreme do 120 minuta, ne postoji statistički značajna razlika (Hi kvadrat test, $\chi^2=1,005$, $p=0,316$).

Jedna od hipoteza istraživanja je da kasno totalno ishemijsko vreme (duže od 360 minuta, tj. 6 sati) predstavlja prediktor za remodelovanje leve komore, te je istraživana i distribucija ispitanika obe grupe u odnosu na kasno totalno ishemijsko vreme. Ukupno je bilo 14,3% ispitanika sa kasnim totalnim ishemijskim vremenom. U ispitivanoj grupi, 12,7% ispitanika je imalo kasno totalno ishemijsko vreme, a u kontrolnoj grupi 14,8%. Našim istraživanjem, nismo dobili statistički značajnu razliku u kasnom totalnom ishemijskom vremenu, dužem od 360 minuta, između posmatranih grupa (Hi kvadrat test, $\chi^2=0,148$, $p=0,701$).

Imajući u vidu da svega 14,3% bolesnika ima kasno totalno ishemijsko vreme, duže od 360 minuta, kao i da je manje od polovine ispitanika (u kontrolnoj grupi svega 42%) imalo preporučeno totalno ishemijsko vreme do 120 minuta (18-20), najveći je problem TIV od 120 do 360 minuta, koje je bilo zastupljeno u 37% vs 43% ispitanika. U perspektivi, na regionalnom nivou Vojvodine, cilj je popravljavanje totalnog ishemijskog vremena i adekvatnog izbora reperfuzione terapije, što se može postići uticajem na bolju i bržu povezanost mreže regionalnih bolnica Vojvodine, koje gravitiraju IKVBV, otvaranjem novih centara za pPCI (7/24), ali i uticajem na sekundarne bolnice (koje nisu osposobljene za pPCI) i službi hitne medicinske pomoći, kako bi se povećao procenat upotrebe fibrinolize, kao adekvatnog reperfuzionog tretmana, posebno prehospitalno.

Prediktivna **uloga EKGa** je oduvek bila značajna u AIM. EKG-om se može pratiti nekoliko karakteristika: regresija q zupca, normalizacija ili zaostajanje negativnog T talasa, perzistentna ST elevacija i QT disperzija. Ovi parametri se mogu pratiti u miru, ali i tokom ergometrijskih i/ili farmakoloških testova. Veća elevacija ST segmenta u STEMI obično predstavlja intenzivniju ishemiju miokarda. Nakon uspostavljanja protoka epikardnih krvnih sudova, dolazi do rezolucije ST segmenta (STR). Upravo to je povratna sprega, što se manje miokarda spasi reperfuzijom, veća je rezidualna ST elevacija nakon reperfuzije. Perzistentna ST elevacija u akutnoj fazi STEMI se smatra markerom produžene ishemije, dok u kasnijem periodu može da bude posledica perikarditisa ili aneurizme LK.

Kod STEMI prednjeg zida manja je zastupljenost kolaterala, veća je površina ishemijskog tkiva, kao i veći stres na zidove LK ("*wall stress*"), što može predstavljati objašnjenje veće incidence mikrovaskularne opstrukcije ("*no reflow*" fenomena) među infarktima prednjeg zida. Perzistentna ST elevacija je često udružena i sa perzistentnim negativnim T talasom. Prema Pierardu i Lancellotti, pacijenti sa perzistentnim negativnim T talasom, u odsustvu koegzistirajuće ST elevacije imaju lošiju prognozu, dok normalizacija T talasa nekoliko dana nakon STEMI, ukazuje na ošamućeni miokarda, sa mogućnošću kasnijeg popravljavanja sistolne funkcije LK (26). Kasnija normalizacija T talasa je udružena sa vijabilnim, ishemijskim i revaskularizovanim miokardaom.

Nakon reperfuzionog tretmana, ST elevacija koja nastaje tokom dobutamiskog stres ehokardiografskog testa, ima drugačiji klinički značaj od one koja postoji u mirovanju. Najčešće je udružena sa bifazičnim odgovorom tokom stresa, znak je vijabilnog miokarda i nezavisan je prediktivni faktor funkcionalnog oporavka. Dakle, uloga EKGa nije samo u postavljanju dijagnoze i klasifikacije AKS, već u pronalaženju rizičnih pacijenata, koji zahtevaju agresivniji tretman i pažljivije praćenje.

Još od primene fibrinolitike, kao jedinog oblika reperfuzione terapije, STR se pominje kao prognostički faktor morbiditeta i mortaliteta STEMI. U tom smislu, unazad petnaestak godina se vode polemike o značaju STR kao prognostičkog faktora mortaliteta u STEMI. Prva velika, multicentrična InTIME-II (*Intravenous NPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early*) studija, kod 2719 STEMI nakon fibrinolitike, dokazala je prediktivnu ulogu neadekvatne STR na mortalitet i glavne neželjene kardiološke događaje (163).

U multicentričnoj studiji, Reinstadler i saradnici su od 661 pacijenata, u 24,2% imali neadekvatnu STR, koja je bila udružena sa većom incidencom faktora rizika ($p=0,001$), većom infarktnom zonom ($p=0,003$), većim slučajem mikrovaskularne opstrukcije ($p<0,001$) i nižom EF ($p<0,001$). Multivarijantnom analizom, neadekvatna STR je utvrđena kao nezvisan prognostički faktor MACE ($p=0,007$) tokom jednogodišnjeg praćenja (25).

Scroeder i saradnici, neadekvatnu STR opisuju kao najznačajniji nezavisni prediktor ranog mortaliteta, $p=0.0001$ (164). Prema Van der Zwaan-u, neadekvatna STR je udružena sa nižom EF,

češćim rehospitalizacijama (MACE, $p=0,009$) i većim mortalitetom ($p=0,02$) u jednogodišnjem preživljavanju (165).

Slične rezultate je imao i Bainej sa saradnicima, od 352 bolesnika sa akutnim STEMI, 30% je imalo neadekvatnu STR (166). Tokom jedne godine praćenja, u grupi sa neadekvatnom STR opisuje se čak 70% veća incidenca srčane slabosti i mortaliteta usled srčane slabosti ($p<0,05$), no nije bilo statistički značajne razlike u pojavi post-infarktne nestabilne angine i rekurentnih AIM ($p>0,05$). Masci i saradnici, su utvrdili da su rana, neadekvatna STR i magnetnom rezonancom utvrđen miokardni *salvage index*- MSI, najsnažniji nezavisni prediktori post-infarktne remodelovanja LK, $p<0,0001$ (167).

Galiuto i saradnici su pratili funkcionalne i strukturalne korelacije perzistentne ST elevacije kod pacijenta sa pPCI nakon prvog STEMI (168). Ispitanici su bili podeljeni prema rezoluciji ST segmenta (STR) na otpustu u dve grupe. Kontrastna ehokardiografija je urađena na otpustu, a konvencionalna ehokardiografija nakon 6 meseci. Grupa sa neadekvatnom STR je imala veće mikrovaskularno oštećenje (2.3 vs 1.8, $p<0.005$), veći WMSI (2.5 vs 2.0, $p<0.005$) i veću incidencu post-infarktne aneurizme (27% vs 8%, $p<0.005$). Međutim, između grupa nije bilo velike razlike u volumenima leve komore tokom hospitalizacije, kao ni nakon 6 meseci.

U našim rezultatima, neadekvatna STR je bila zastupljena u 43,3% svih ispitanika. Ovi podaci odgovaraju istraživanju Galiuto i saradnika, gde je zabeleženo 40% ispitanika sa neadekvatnom STR (168). Bainej i saradnici su imali incidencu 30% neadekvatne STR u svom istraživanju, koje se poklapa sa većinom svetske literature (166). Najverovatniji razlog veće incidence neadekvatne STR se može objasniti time, što smo mi istraživanjem obuhvatili samo STEMI prednjeg zida, koji sa sobom nosi više komplikacija. Kod Galiuto je većinski bio zastupljen prednji zid (oko 60%), dok je u ostalim istraživanjima bio zastupljen STEMI svih lokalizacija.

Jedan od razloga za veću incidencu neadekvatne STR u našem istraživanju je i stroži kriterijum, $<50\%$ ST rezolucije, što odgovara kriterijumu Reinstadler-a i saradnika (25), u odnosu na 70% Scroeder-a, Van der Zwaan-a, Bainej-a i drugih (164,165). U našem istraživanju, statistički značajno više (56,4%) pacijenata iz ispitivane grupe ima neadekvatnu rezoluciju ST (ST rez) segmenta ($p=0,023$), u odnosu na kontrolnu grupu (38,7%). Prema univarijantnoj regresionoj analizi, ispitanici sa neadekvatnom rezolucijom ST segmenta imaju dva puta veću šansu da razviju post-infarktne remodelovanje leve komore (Odds ratio je 2,045 95%CI (1,097-3,814); $p=0,024$). Međutim, multivarijantnom regresionom analizom, neadekvatna STR se nije pokazala kao nezavisan prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore ($p=0,454$), u poređenju sa ostalim statistički značajnim nezavisnim parametrima: mikrovaskularnom opstrukcijom, postojanjem srčane slabosti na prijemu i dijastolne disfunkcije na prvom ehokardografskom pregledu.

Prema Bolognese i saradnicima, nije utvrđena predikcija između neadekvatne STR i post-infarktne remodelovanja LK (117). Nasuprot tome, Manes i saradnici su utvrdili da je perzistentna ST elevacija na otpustu pacijenata sa STEMI prednjeg zida, nezavisan prediktor perzistentne

disfunkcije LK i post-infarktne remodelovanja (169). Diskrepanca između Galiuto-ovog i našeg vs Manes-ovog istraživanja je u tome što je kod Manes-a većina ispitanika tretirana fibrinolitičkom terapijom (87%), dok su kod nas svi pacijenti bili podvrgnuti pPCI, a kod Galiuto-a pPCI ili spašavajućoj (rescue) PCI.

Bodi i saradnici su dokazali da ispitanici sa neadekvatnom STR imaju veći end-sistolni volumen nedelju dana nakon STEMI, ali ne i nakon 6 meseci (170). U svakom slučaju, praćenje rane i kasne STR treba sa pažnjom razmatrati kod bolesnika sa STEMI, posebno prednjeg zida.

4. Laboratorijske analize

Post-infarktne remodelovanje je udruženo sa većom incidencom srčane slabosti i mortaliteta. Primena laboratorijskih parametara, kao prediktora ove patologije, je dosta kompleksna. Kardiospecifični enzimi se prevashodno koriste za dijagnozu AIM. To je jasno definisano postojećim preporukama ESC/ACCF/AHA za akutni STEMI iz 2012. i 2014. godine, klasa I, nivo dokaza C: u akutnoj fazi se radi provera biomarkera nekroze miokarda, ali ukoliko postoji jasna sumnja na akutni STEMI, ne čeka se nalaz da bi se sproveda reperfuziona terapija (18-20). Sa druge strane, kada dijagnoza AIM nije jasna na osnovu simptoma i EKG-a, tada se savetuje brzi dijagnostički test biomarkera nekroze miokarda, pre nego li se sprovede reperfuziona terapija.

Danas su najviše u upotrebi srčani troponin, cTn T ili I, zbog visoke specifičnosti i senzitivnosti miokardne nekroze. Studije: CHECKMATE (*The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I*), DISPO-ACS (*the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes*) i GUSTO IIA (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) su potvrdile da kod pacijenata sa AKS, povišen nivo troponina za devedest deveti perćetil iznad normalnih vrednosti je jasan kriterijum za dijagnostiku pacijenata sa povišenim rizikom za AIM (171,31,172). Za troponin je karakteristično da postoji jasna linearna zavisnost oštećenja srčanog mišića i nivoa povećanja troponina, za razliku od CK i CK-MB (29). Utvrđeno je da čak jedna trećina pacijenata, u prvoj fazi AIM, može imati povišen cTn, a normalne vrednosti CK-MB. Otprilike 80% pacijenata sa AIM ima povišen srčani troponin u prvih 2-3h. Troponini imaju i duže vreme polu-života. Danas se koriste najsenzitivnije i najspecifičnije subjedinice troponina: cTnT i cTnI za dijagnostiku AKS i to njegovog 99% *cut-off-a* (29,31,171).

U poslednje vreme se naglašava značaj upalnog procesa kao modifikatora ateroskleroze. Objavljeni su mnogi radovi koji su pokazali korelaciju povišenih markera inflamacije i oštećenja miokarda (33). U tom smislu, velika pažnja je posvećena prediktivnoj ulozi visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP). Smatra se da je hsCRP, zajedno sa kardiospecifičnim enzimima, odgovaran za strukturalne promene u AIM, što je bitan faktor dilatacije LK i njenog remodelovanja.

Danas, hsCRP predstavlja nezavisni marker rizika kod koronarnog događaja. Preporuka je pratiti ga kod bolesnika sa umerenim rizikom za koronarni incident, jer povišen nivo hsCRP-a ove bolesnike svrstava u klasu sa većim rizikom, a u smislu agresivnije terapije (29).

Kod bolesnika koji imaju IBS, hsCRP predstavlja nezavisan prediktivni faktor reinfarkta miokarda, smrtnog ishoda i restenoze stenta ili grafta (86). Ipak, treba imati u vidu da je CRP indirektni pokazatelj, ali ne i direktni dijagnostički parametar u AKS. N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP- *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) je pokazatelj sistolne disfunkcije LK, kao odraz povećanog stresa na zid komore. Povišen nivo CRP-a i NT-proBNP-a, kod pacijenata sa AIM, predstavlja lošiji prognostički parametar (32).

U našem istraživanju, analizom srednjih vrednosti laboratorijskih parametara uzetih na prijemu i 24h nakon prijema, korišćenjem T testa, konstatovane su statistički značajno veće prosečne vrednosti svih parametara u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati su sledeći (kontrolna grupa vs ispitivana grupa): kreatin-fosfokinaza (CK 0) 119 vs 601, $p=0.003$; mioglobinska frakcija kreatin-fosfokinaze (CK-MB 0) 75 vs 128, $p=0.006$; srčani troponin I (cTnI 0) 3.2 vs 7.1, $p=0.003$; C-reaktivi protein (CRP 0) 6.1 vs 12.4, $p<0.0001$; N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP 0) 1043 vs 3821, $p=0.003$. Nakon 24 sata od prijema, u obe grupe ispitanika se uočava trend porasta analiziranih laboratorijskih analiza, kardiospecifičnih enzima i C-reaktivnog proteina, što se i očekuje nakon reperfuzije pPCI (kontrolna grupa vs ispitivana grupa): kreatin-fosfokinaza (CK 24h) 1753 vs 2845, $p<0.0001$; mioglobinska frakcija kreatin-fosfokinaze (CK-MB 24h) 190 vs 344, $p<0.0001$; srčani troponin I (cTnI 24h) 10.7 vs 16.5, $p<0.0001$; C-reaktivni protein (CRP 24h) 14.6 vs 46.9, $p<0.0001$.

Prema univarijantnoj regresionoj analizi, povećanje laboratorijskih vrednosti za 1 povećava rizik za nastajanje posti-infarktne remodelovanja LK (%): CK-MB 0 (3%), cTnI 0 (4,8%), CRP 0 (2,8%), CK 24h 0 (1%), CK-MB 24h (5%), cTnI 24h (5,6%), CRP 0 (2,1%). Međutim, u multivarijantnoj regresionoj analizi, laboratorijski parametri se nisu pokazali kao statistički značajni nezavisni prediktori (cTnI 0, $p=0,978$).

Naši rezultati odgovaraju multicentričnoj studiji Fertin M i saradnika, iz REVE-2 (*Remodelage Ventriculaire-2*) studije. Istraživao se uticaj laboratorijskih biomarkera, kao prediktora post-infarktne remodelovanja LK, kod 246 ispitanika sa akutnim STEMI (118). Multivarijantnom analizom, samo je niska EF bila prognostički nezavisan faktor, a nijedan od laboratorijskih parametara (kardiospecifični enzimi, CRP i NT-proBNP) na prijemu. Međutim, ista studija je utvrdila statistički značajno povišene cTn I nakon mesec dana ($p=0,006$) i NT-proBNP nakon tri meseca ($p=0,031$), koji su uvršteni kao nezavisni prognostički faktori za post-infarktne remodelovanje LK. *Cut-off* za cTn I nakon mesec dana od akutnog STEMI je 0,05 ng/ml, a za NT-proBNP nakon 3 meseca je 95 pg/ml. Prema REVE-2 studiji, to su najprediktivniji faktori za povećanje $>20\%$ EDVLV. Kombinaciju ova dva faktora u većim vrednostima, već prvog meseca nakon STEMI, je imalo 68% ispitanika sa post-infarktne remodelovanjem LK. U našoj studiji

smo bili limitirani tehnički i finansijski za izvođenje ove analize u pomenutom vremenskom periodu, koja bi u svakom slučaju bila interesantan pokazatelj ispitivane patologije.

Prema našem istraživanju, od svih laboratorijskih parametara, CRP 0 i CRP 24h, na prijemu i nakon 24h, najjače koreliraju sa veličnom infarkta u ispitivanoj grupi sa remodelovanjem LK ($p < 0,0001$). To se uklapa u rezultate Orn i saradnika, koji su sprovedli studiji na 271 pacijenata sa prvim akutnim STEMI nakon uspešne pPCI (363). Visok CRP prvog dana STEMI je udružen sa perzistentnom mikrovaskularnom opstrukcijom, utvrđenoj magnetnom rezonancom 7. dana nakon STEMI, predstavljajući jedan od pokazatelja za progresivnije post-infarktno remodelovanje LK. Moguće objašnjenje je da veća nekroza miokarda, posebno u prisustvu dugotrajne mikrovaskularne opstrukcije, izaziva i veći inflamatorni odgovor.

5. Angiološki prediktori

U našem istraživanju, sledeći angiološki parametri su bili statistički značajniji u ispitivanoj vs kontrolnoj grupi: proksimalni segment infarktne lezije (63,9 vs 43,9%; $p = 0,041$), manji TIMI protok pre intervencije (0,09 vs 0,31; $p = 0,001$) i TIMI protok posle intervencije (2,75 vs 2,91; $p = 0,003$), manji stepen miokardnog ispiranja, "*blush grade*" (2,55 vs 2,75; $p = 0,015$), veća incidenca mikrovaskularne opstrukcije, "*no reflow*" fenomena (40% vs 1,9%; $p < 0,0001$) i veća upotreba GP IIB/IIIA blokatora (40% vs 24,5%; $p = 0,029$).

Univarijantnom binarnom regresionom analizom je utvrđen uticaj sledećih angioloških parametara na post-infarktno remodelovanje LK: smanjenje rizika je za 54,6% ukoliko je zastupljen medijalni segment infarktne lezije (OR 0,454 95% CI; $p = 0,018$); povećanje za 1 stepen TIMI protoka pre intervencije, smanjuje rizik za 76,7% za nastanak post-infarktne remodelovanja LK (OR 0,223 95% CI; $p = 0,003$), a TIMI protoka posle intervencije, smanjuje rizik za 56,3% (OR 0,437 95% CI; $p = 0,020$); povećanje "*blush grade*" za 1 stepen smanjuje rizik za 46,4% (OR 0,536 95% CI; $p = 0,019$); potreba za primenom GP IIB/IIIA blokatora tokom intervencije, povećava rizik dva puta za razvoj remodelovanja (OR 2,053 95% CI; $p = 0,031$); dok pojava "*no reflow*" fenomena povećava 33 puta rizik za nastajanje post-infarktne remodelovanja LK (OR 33,778 95% CI; $p < 0,0001$).

Multivarijantnom analizom, **najjači nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore je postojanje mikrovaskularne opstrukcije ("no reflow" fenomena)** nakon pPCI, čiji je količnik verovatnoće **OR=30,031** 95% CI, **$p < 0,0001$** . Tako da pacijenti sa mikrovaskularnom opstrukcijom ("*no reflow*" fenomenom) imaju **30 puta veću šansu za nastanak post-infarktne remodelovanja leve komore**, od onih koji nemaju mikrovaskularnu opstrukciju ("*no reflow*" fenomen) nakon pPCI.

Post-infarktno remodelovanje leve komore je finalni rezultat hroničnih promena u obliku i strukturi leve komore, koja se karakteriše progresivnom dilatacijom. Za ovaj proces najvažniji su veličina infarktne zone i perfuzioni status infarktne arterije. Transmuralnost infarkta i mikrovaskularna opstrukcija (MVO) imaju najznačajniji efekat na lokalno remodelovanje LK u području infarktne regije, dok je kod neishemijskog dela miokarda prisutna samo umerena dilatacija, kao posledica adaptivnog mehanizma. Zastupljenost transmuralnosti infarkta, ili transmuralne nekroze post-infarktne miokarda, utiče na globalno remodelovanje i pojavu srčane slabosti. Poznato je da lokalna dilatacija miokarda nastaje kada je infarktom zastupljeno više od 50% debljine zida (*"infarct wall thickness"*). Stoga, akutni sub-endokardni infarkt (NSTEMI) ostaju potencijalno vijabilni, pa je kontraktilni oporavak u značajnoj meri veći nego kod STEMI.

Cilj pPCI kod STEMI je uspostavljanje anterogradnog protoka infarktne arterije, kako bi se minimalizovalo ishemijsko oštećenje miokarda. I pored savremene opreme i tehnike, čak 30% segmenata sa TIMI-3 pritokom nakon pPCI nema reperfuziju na mikrovaskularnom nivou i upravo tu se razvija nekroza miokarda. Naime, u prvim minutama nakon okluzije infarktne arterije, u ishemijskom miokardu nastaje edem miocita i intersticijuma. Duži period ishemije uzrokuje razvoj procesa inflamacije i oštećenje mikrocirkulacije. Nakon implantacije stenta i pPCI može da dođe do distalne embolizacije aterotrombotičnim detritusom, spazma arterije i oslobađanja vazoaktivnih medijatora. U okviru ovog patofiziološkog mehanizma nastaje MVO i nakon uspostavljanja anterogradnog protoka infarktne arterije, kao neadekvatna distalna tkivna perfuzija (173).

"No reflow" fenomen je senzitivniji pokazatelj loše tkivne perfuzije u odnosu na TIMI protok nakon intervencije, jer može da bude prisutan i kod TIMI-3 protoka nakon pPCI, kada je "blush grade" 0 ili 1. Prema novijem istraživanju Niccoli i saradnika, "no-reflow" fenomen nastaje u 0,6-3% svih PCI, uključujući tu i 2/3 elektivnih PCI (98). Incidenca "no-reflow" fenomena među STEMI bolesnicima se u svetskoj literaturi opisuje između 10-25%. U našem istraživanju je bio zastupljen u 11,8%, što je dosta dobar pokazatelj invazivnog tretmana STEMI bolesnika na IKVBV. Drugi razlog je i to, što su u većini studija bili uključeni ispitanici sa *rescue* PCI i sekundarnom PCI, dok je u našem istraživanju bila zastupljena samo pPCI.

"No-reflow" fenomen predstavlja pravi izazov u kardiologiji. Mnogo je studija objavljeno u poslednjih desetak godina, posebno u smislu uticaja "no reflow" fenomena na mortalitet, glavne neželjene kardiološke događaje (MACE), ali i u smislu proučavanja prediktora MVO.

Prema Resnic-u i autorima, stopa mortaliteta kod pacijenata sa "no-reflow" fenomenom nakon pPCI je veća za čak 5 do 10 puta, u odnosu na pacijente kod kojih je bila uredna perfuzija (99). Ovo se uklapa i u istraživanje GUSTO-I studije, koja je na velikom broju ispitanika pokazala da je TIMI protok ≤ 2 , udružen sa većom incidencom MACE i mortaliteta tokom dvogodišnjeg praćenja STEMI bolesnika sa fibrinolitičkom reperfuzijom. Prema ovoj studiji se predviđa da će svako poboljšanje TIMI 3 protoka od 20%, smanjiti smrtnost za 1% (174). To je prva velika angiološka studija koja je pratila pacijente nakon fibrinolize, dok se novija istraživanja uglavnom baziraju na praćenju pacijenata nakon pPCI.

U istraživanju Bolognese i saradnika, kod 352 ispitanika, u periodu praćenja 61±14 meseci, prevalenca ranog i kasnog remodelovanja LK nakon uspešne pPCI nije bila manja u odnosu na grupu sa fibrinolizom (30% vs 34%), što ukazuje da efikasna epikardna reperfuzija i kompletno otvaranje epikardne arterije nisu dovoljni za oporavak miokarda nakon STEMI (117). Dizajn same studije je sličan našem istraživanju. Naime, merenje volumena je urađeno prvog dana, a dilatacija LK je definisana na osnovu povećanja end-dijastolnog volumena (>20%) ponovljenim merenjima ispitanika. Bolognese i saradnici su utvrdili veću incidencu mortaliteta ($p<0,0001$) i MACE ($p=0,025$) u grupi sa dilatacijom LK. U ovoj studiji, nezavisni prediktori kasnog post-infarktne remodelovanja su manji EDVLV (OR 0,987 95% CI, $p=0,003$), povišen nivo CK na prijemu (OR 3,18 95% CI, $p=0,0001$) i veći WMSI (OR 3,18 95% CI, $p=0,008$), kao odraz veće infarktne zone.

Porto i saradnici su ispitivali prediktore za angiološku pojavu MVO ("*no reflow*" fenomena). Multivarijantnom analizom utvrdili su nezavsine prediktore MVO: totalno ishemijsko vreme (OR -2,3 95% CI, $p=0,007$), RIA kao infarktne arterije (OR 2,21 95% CI, $p=0,04$), kao i veća koncentracija mikroprecipitata karakterističnih za proces MVO (trombocitni-PMP CD42+CD31+ i endotelni EMP CD42-CD31+) u koronarnom krvotoku (OR 1,08 95% CI, $p=0,006$) (175). I drugi naučnici, poput Ramjane i saradnika, bavili su se ispitivanjem ovih mikroprecipitata u cirkulaciji nakon pPCI kod pacijenata sa "*no-reflow*" fenomenom (173). Rezultati su ohrabrujući, u smislu da se u perpektivi na ovaj način prognostički izdvoji rizična grupa pacijenata radi daljeg zbrinjavanja.

Da bi odredio prognozu pacijenata sa "*no-reflow*" fenomenom, tj. mikrovaskularnom opstrukcijom, Morishima je u svom istraživanju pratio grupu od 120 akutnih STEMI bolesnika nakon uspešne pPCI, koju je podelio na 30 pacijenata sa "*no-reflow*" fenomenom (36%), u odnosu na kontrolnu grupu od 90 pacijenata (176). U period praćenja od 5,8±1,2 godine, ispitivana grupa sa "*no-reflow*" fenomenom je imala veću učestalost srčane slabosti i remodelovanja LK ($p<0,0001$), malignih aritmija ($p=0,038$) i srčane smrtnosti ($p=0,002$). Multivarijantnom analizom, "*no reflow*" se izdvojio na nezavisni prediktor dugogodišnjeg mortaliteta (RR 5.25, 95% CI (1,85-14,9), $p=0,002$) i neželjenih događaja, MACE (RR 3.71, 95% CI (1,79-7,69), $p=0,0004$). Ispitivana grupa je imala i statistički značajno veći EDVLV ($p=0,0002$), ESVLV ($p<0,0001$), nižu EF ($p<0,0001$) i veći NT-proBNP ($p=0,002$).

Rezultati Morishima i saradnika, po svim dobijenim parametrima, odgovaraju našim rezultatima, osim što je u našem ispitivanju bilo zastupljeno gotovo duplo više ispitanika (210 vs 120). Iako se radi o prvom nekomplikovanom STEMI, razlika ova dva istraživanja je u incidenci "*no reflow*" fenomena, u našem istraživanju je manja: 11,9% vs 36%. To se može objasniti time što su kod Miroshima i saradnika, u ispitivanje uključeni STEMI bolesnici sa totalnim ishemijskim vremenom do 24h, a kod nas do 12h.

Neadekvatna mikrovaskularna perfuzija nakon pPCI je udružena sa većom transmuralnom nekrozom, što je glavni razlog nastanka remodelovanja LK. Stoga, angiografski "*no-reflow*" fenomen je udružen sa većom incidencom progresije dilatacije LK. Postoji nekoliko načina da se

utvrdi postojanje MVO: do sada pomenuti angiološki (postojanje "no reflow" fenomena), kontrastnom ehokardiografijom, scintigrafijom i magnetnom rezonancom.

Bogaert i saradnici, u svojoj studiji su obuhvatili 55 pacijenata nakon uspešne reperfuzije pPCI, a magnetnom rezonancom je praćeno postojanje MVO nakon nedelju dana i 4 meseca (177). Pacijenti sa MVO su imali statistički značajno veću incidencu post-infarktne remodelovanje leve komore i nižu EF ($47.5 \pm 7.8\%$, $P=0.31$), u odnosu na ne-MVO grupu ($55.2 \pm 10.3\%$, $p=0.0028$). Time su dokazali da je mikrovaskularna opstrukcija prediktor post-infarktne remodelovanje LK.

Interesantno, u ovoj studiji je statistički značajno niži TIMI protok pre intervencije bio u grupi sa MVO (0.6 ± 1.1 versus 1.4 ± 1.3 , $p=0.018$), što se uklapa sa našim istraživanjem, gde je TIMI protok pre intervencije bio manji u ispitivanoj grupi ($0,09 \pm 0,29$ vs $0,31 \pm 0,47$; $p=0,001$). Ovom studijom su pratili korelaciju transmuralnosti STEMI (koja se dobro vizuelizuje i meri magnetnom rezonancom) i MVO. Pa tako, infarkti manji od 10% mase LK su bili predominantni u ne-MVO grupi u odnosu 2/1, dok su STEMI >20% mase LK bili predominantni u MVO grupi u odnosu 4/1. Incidenca MVO se poklapa i sa povećanim volumenima LK. Još jedno poklapanje ove studije sa našim rezultatima je da se totalno ishemijsko vreme nije pokazalo kao prognostički faktor za post-infarktne remodelovanje LK, što još jednom potvrđuje činjenicu da vreme ishemije nije jedina determinanta remodelovanja.

Ova studija je generelano edukativna, jer je pokazala još jednu značajnu karakteristiku: kod akutnih STEMI sa MVO, osim povećanja volumena tokom 4 meseca praćenja, dolazi i do istanjenja zida LK, tj. gubitka mase LK. Ovo se dešava ne samo u infarktnoj zoni, već i u peri-infarktnoj regiji, što se može objasniti povećanim istezanjem zida u području granice infarktne regije.

U već pomenutoj multicentričnoj studiji, AMICI (*Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging*), Galiuto i saradnici su koristili kontrastnu ehokardiografiju kako bi procenili tkivnu perfuziju kod 110 STEMI bolesnika nakon uspešne pPCI (119). Kao *cut-off* je postavljen defekt perfuzije >25% kontrastnom ehokardiografijom, koja je učinjena prvog dana pPCI. U ispitivanoj grupi sa remodelovanjem LK (25%), TIMI-3 protok nakon intervencije je bio manje zastupljen ($p<0,0001$), WMSI je bio veći ($p<0,0001$) i zastupljeniji je bio defekt kontrasta >25% ($p<0,0001$). Multivarijantnom analizom, kod pacijenata sa TIMI-3 protokom nakon pPCI, jedini nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanje LK jeste defekt kontrasta (tj. tkivne perfuzije kontrastnom ehokardiografijom) >25% (OR 12,7 95% CI, $p=0,0001$), čak i u odnosu na MBG <3 ($p=0,738$).

U našem istraživanju statistički značajno veći broj ispitanika je nakon intervencije imao TIMI protok 3 u kontrolnoj grupi bez remodelovanja leve komore (92,9%), dok je u ispitivanoj grupi taj udeo bio 78,2% ($p=0,003$). U ispitivanoj grupi je veći bio procenat bolesnika sa TIMI 2 protokom (20% vs 5,2%). U kontrolnoj grupi nije bilo ni jednog ispitanika sa TIMI 0 protokom nakon intrevncije, dok je u ispitivanoj grupi TIMI 0 imalo 1,8%. U istraživanju smo bili limitirani u smislu procene tkivne perfuzije kontrastnom ehokardiografijom. Svakako bi dala značajan doprinos u prediktivnom nalaženju visoko rizičnih bolesnika za post-infarktne remodelovanje leve

komore, što opravdava težnju većih centara da se kontrastna ehokardiografija uvede u svakodnevnu praksu.

Ipak, primena novijih i senzitivnijih metoda, tipa kontrastne ehokardiografije ili MRI, za procenu tkivne perfuzije, je komplikovana u akutnoj fazi STEMI. Treba je preferirati u kasnijem vremenskom periodu (već 24h nakon pPCI, nekoliko dana, do nekoliko meseci nakon pPCI), kako bi se prognostički izdvojila rizična grupa za remodelovanje i srčanu slabost. Jednostavna i primljenljiva metoda, *ad hoc*, jeste angiološki pokazatelj nivoa tkivne perfuzije odmah nakon pPCI, stepen tkivnog ispiranja miokarda (MBG- "*blush grade*").

Novije istraživanje Hamdan-a i saradnika, bavilo se uticajem MBG na post-infarktno remodelovanje LK kod pacijenata sa akutnim STEMI prednjeg zida, kod kojih je ustanovljen post-proceduralni TIMI-3 protok na RIA. Remodelovanje je definisano nakon 6 meseci ehokardiografskim nalazom, EDV LV > 20% i bilo je zastupljeno kod 34,6% ispitanika (178). U grupi sa remodelovanjem, pokazatelj tkivne perfuzije, MBG 2-3, je bio zastupljen u manjem broju u odnosu na MBG 0-1 (17,6% vs 66,6%, $p=0,012$), a ispitivana grupa je imala i veći EDV LV (94 ± 21.5 vs 115.2 ± 26 ml). Univarijantnom analizom, MBG 0-1 je značajan prediktor post-infarktnog remodelovanja LK (odds ratio 9.3, 95% CI (1.45–60.21), $p = 0.019$).

U našem istraživanju MBG 0-1 je bio zastupljeniji u ispitivanoj grupi (5,4% vs 3,2%; $p=0,015$), dok je manje bilo MBG 2-3 (96,8% vs 94,6%; $p=0,015$). Univarijantnom analizom, povećanje MBG za 1 stepen smanjuje rizik 46,4% za post-infarktno remodelovanje LK (OR 0,536 95% CI, $p=0,019$). Ovim je pokazano da na jednostavan način, odmah nakon pPCI, može da se izdvoji grupa pacijenata sa angiološkim pokazateljem neadekvatne tkivne perfuzije (MBG 0-1), kao visoko rizična za post-infarktno remodelovanje, a u smislu agresivnijeg tremana u prevenciji razvoja srčane slabosti i mortaliteta.

Prva studija koja je ukazala na značaj TIMI stepena perfuzije miokarda, ("*TIMI Myocardial Perfusion Grade*"), skraćeno TMPG, jeste TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) studija (95,97). Gibson i saradnici su dokazali da je niži TMPG povezan sa učestalijim ranim mortalitetom (čak sedam puta): TMPG-0/1 5,4%, u odnosu na TMPG-3 ispod 1%. U ovoj studiji, u odnosu na TMPG su napravili stratifikaciju rizika jednomesečnog mortaliteta koristeći Fisherov test: 4,7% (15/318) vs 0,7% (1/137); $p=0,05$. Isto tako su ukazali i na značaj već opisanog porasta CK-MB, neadekvatne STR i geografske distribucije "*culprit*" lezije. Prema istom autoru, multivarijantnom analizom, tip C lezije infarktne arterije ima veći udeo u jednomesečnom mortalitetu (2,83 OR 95% CI, $p=0,003$), nezavisno od lokalizacije, starosti i drugih performansi PCI metode (95).

Jedan od bitnih angioloških parametara je lokalizacija infarktne lezije. Što je veće irigaciono područje ispod mesta okluzije, ili infarktne kritične stenozе (engl. "*culprit*" lezije), to je veća incidencija mortaliteta, lošija rezolucija ST segmenta i veće je infarktno područje. Ovo se posebno odnosi na prednju silaznu arteriju (RIA ili LAD).

Wang i saradnici su istraživali geografsku distribuciju akutne tromboze koronarnih arterija kod STEMI i ustanovili da je ona najviše zastupljena kod proksimalnih segmenata, te u perspektivi dijagnostički i terapijski pristup nestabilnih plakova proksimalnog segmenta treba razmatrati kao visoko rizične (179).

Karha i saradnici TIMI studijske grupe su na 2448 STEMI prednjeg zida, pokazali da je planimetrijska udaljenost kritične lezije od ostijuma RIA linearno udružena sa jednomesečnim mortalitetom (10,5% vs 3,7%; $p < 0,001$) ili pojavom reinfarkta, 6,7% vs 3,2%; $p = 0,001$ (180).

U našem istraživanju, proksimalni segment je bio najzastupljeniji u ispitivanoj grupi (63,9%), u odnosu na kontrolnu grupu (43,9%), što je statistički značajno ($p = 0,041$). Distalni segment je generalno najmanje bio zastupljen, nešto više u kontrolnoj grupi 6,5% vs ispitivane grupe 3,6%. Medijalni segment je bio više zastupljen u kontrolnoj grupi 49,7%, a u ispitivanoj grupi kod 32,7% ispitanika.

Naši rezultati odgovaraju istraživanju Hochman-a i saradnika, koji su na 252 krvna suda sa "culprit" lezijom $\geq 75\%$ imali distribuciju 66% proksimalnih vs 42% medijalnih vs 16% distalnih lezija (181). Ovim istraživanjem su utvrdili da su proksimalne lezije dugačke i difuzne, dok su distalne kratke i diskretne.

Prema Gibson-u i saradnicima, najveći procenat "culprit" lezija pacijenata sa AKS je zastupljen u proksimalnom segmentu i planimetrijska distanca od ostijuma RIA je udružena sa jednomesečnim mortalitetom (Odds Ratio 0,79 za 1cm distalnog povećanja distance, $p = 0,01$) (95,97). Ovo se može objasniti distribucijom aterosklerotskog plaka, koji je najviše zastupljen u proksimalnim segmentima, a tromboza i ruptura nestabilnog aterosklerotskog plaka su najodgovornije za AIM.

Univarijantnom regresionom analizom našeg istraživanja, smanjenje rizika za post-infarktno remodelovanje je 54,6% ukoliko je zastupljen medijalni segment infarktne lezije (OR 0,454 95% CI; $p = 0,018$), što se uklapa u pomenute studije. Međutim, multivarijantnom regresionom analizom, distribucija prema segmentima, tj. proksimalna lokalizacija infarktne lezije, se nije pokazala kao mogući nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanja ($p = 0,594$, $p = 0,175$). Razlog je najverovatnije taj, što je istraživanje bilo kompleksno i nije se baziralo samo na angiološke pokazatelje, već su istraživanjem obuhvaćeni i svi ehokardiografski parametri, neželjeni događaji, prisustvo srčane slabosti na prijemu, faktori rizika i sl.

U studiji Petroio i saradnika, "no-reflow" fenomen je bio glavni nezavisni faktor post-infarktne remodelovanja ($p = 0,045$) u periodu praćenja od 6 meseci (182). U studiju je uključeno 90 ispitanika sa akutnim STEMI prednjeg zida lečenih pPCI, koji su podeljeni u 3 grupe: ordiniran abciximab, adozin i samo stentiranje. Posle mesec dana, kod svih ispitanika je urađena kontrastna ehokardiografija. Incidenca "no reflow" fenomena prema grupama je bila: 7% vs 13% vs 30%, a post-infarktne remodelovanja LK: 7% vs 30% vs 30% ($p = 0,045$). Ova studija je pokazala da

abciximab značajno poboljšava koronarni protok nakon reperfuzije, a značajno je bila redukovana incidenca neželjenih događaja (MACE) tokom jednomesečnog praćenja.

Podaci u svetskoj literaturi su kontradiktorni po pitanju ordiniranja GP IIb/IIIa blokatora. Van't Hof i saradnici u On-TIME-2 (*Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation*) studiji su pokazali veći benefit u njihovom peri-proceduralnom davanju (183).

De Luca i saradnici, u novijoj multicentričnoj studiji na 722 pacijenta, pokazali su da rano pre-proceduralno, u odnosu na kasno davanje abciximaba, u toku praćenja od 1095 dana, smanjuje mortalitet (20% vs 24.6%; HR 95% CI = 0.65 (0.42-0.98); $p = 0.02$), poboljšava peri-proceduralnu trombolizu, u smislu ostvarivanja TIMI-3 protoka (90% vs 84.8%, $p = 0.04$) i TMPG-3 (52.0% vs 43.2%, $p = 0.03$), kao i ST rezoluciju (58.4% vs 43.5%, $p < 0.0001$) (184).

Kandzari i saradnici su kod 3266 pacijenata pokazali pozitivan učinak abciximaba, u odnosu na placebo, u stepenu mortaliteta, reinfarkta i restenoze (OR, 0.80; 95% CI, 0.67-0.97), u toku jednomesečnog i šestomesečnog praćenja, sa posebno pozitivnim delovanjem na oporavak sistolne funkcije leve komore i prevenciju remodelovanja (185).

Suprotno ovim istraživanjima, AIDA STEMI-4 (*Abciximab i.v. Versus i.c. in ST-elevation Myocardial Infarction*) studija, kod 2065 pacijenata, nije pokazala veliki klinički značaj intrakoronarne primene abciximaba, u odnosu na intravensku promenu (186). CADILLAC (*the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*) studija, tokom jednogodišnjeg praćenja pacijenata tretiranih abciximabom u pPCI, nije pokazala benefit u redukciji restenoza, reinfarkta, revaskularizacija i mortaliteta (187).

U svakom slučaju, zvanične preporuke ESC i ACC/AHA su da se GP IIb/IIIa blokatori ne daju rutinski, već ih treba razmotriti kod visoko rizičnih pacijenata, sa velikim trombom i sa "no reflow" fenomenom (18-20).

U našem istraživanju, GP IIb/IIIa blokatori su statistički značajno bili više ordinirani u ispitivanoj grupi (40% vs 24,5%; $p=0,029$), što se objašnjava većom incidencom "no reflow" fenomena, nižim post-proceduralnim TIMI protokom i većom incidencom "blush grade" 0 i 1 u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu.

Od antikoagulantne peri-proceduralne terapije u toku pPCI, savetuje se ordinirati bivalirudin samostalno, bez GP IIb/IIIa blokatora, jer smanjuje incidencu krvarenja, što je pokazala ATOLL (*Acute STEMI Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up*) studija (188). Nefrakcionisani heparin ima primenu samo kod pacijenata koji nisu primali bivalirudin ili enoksaparin i najčešće se daje u kombinaciji sa GP IIb/IIIa inhibitorima (189). Prema OASIS-6 (*Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes*) studiji, fondoksaparin se pokazao kao štetan kod pPCI (190). Prema istoj studiji, nakon fibrinolitičke terapije, fondoksaparin izaziva manju incidencu reinfarkta i značajno manji mortalitet. U najvećem broju studija, kao što

su: TRANSFER-AMI (*the Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction*), NORDISTEMI (*NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction*), GRACIA (*Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquemica Aguda*) -2, -3), kod STEMI sa fibrinolitičkom reperfuzijom, kao najefikasnija kombinacija se spominje tenekteplaza, aspirin, enoksaparin i klopidogrel (191,51, 192,193).

Prema preporukama ESC i ACC/AHA (18-20), nekoliko karakteristika je ključno kod pPCI:

- infarktom zahvaćena arterija se mora sistematski tretirati tokom inicijalne intervencije. Danas se uveliko vode polemike oko interventne procedure neinarktne signifikatno sužene koronarne arterije, da li je preventivno uraditi odmah ili tokom kasnije revaskularizacije (194,195). PRAMI (*the PReventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*) studija je ukazala na prednost preventivne neinarktne revaskularizacije u redukciji mortaliteta, reinfarkta ili refrakternih angina (196). Trenutno je uvreženo mišljenje da se višekoronarna revaskularizacija primenjuje kod pacijenta sa STEMI koji su u kardiogenom šoku i koji imaju multiple, kritične stenozе ili nestabilne lezije, ili kod pacijenata kod kojih je prisutna ishemija i nakon pPCI infarktne ("*culprit*") lezije.

- Preferirati radijalni pristup, zbog prevencije velikih krvarenja (197).

- Preferirati implantaciju stenoVA u odnosu na angioplastiku, jer se tako smanjuje incidenca restenoza, reinfarkta i revaskularizacija (156). U XAMI (*XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction*) i EXAMINATION (*Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction*) studiji, poređena je primena metalnih stenoVA (BMS-*Bare-metal stents*) u odnosu na lekom obložene stentove (DES- *Drug-eluting stents*, EES- *Everolimus evaluating stents*) i nije utvrđena razlika u konačnom ishodu intervencije (198,199). Najveće istraživanje su napravili Moreno i saradnici, koji su meta analizom uključili 10 studija baziranih na analizi BMS vs DES u akutnom STEMI: RAVEL, E-SIRIUS, C-SIRIUS, ASPECT, ELUTES, (TAXUS) –I, -II i IV, RX ARCHIEVE i DELIVER (200). Na 5030 pacijenata sa akutnim STEMI, nisu utvrdili statistički značajnu razliku u trombozi stenoVA BMS vs DES (0.58% vs 0.54%, OR 1,05 95% CI, p=1,000), kao ni sirolimus- vs paclitaxel-eluting stenoVA (0.57% vs 0.58%, p=1.000). Utvrđena je samo korelacija incidence tromboze sa dužinom stenta (p=0,031). Duži DES stentovi su imali veću incidencu tromboze (23.4±8.1 mm vs 21.3±4.1 mm, p= 0.025). U našem istraživanju, predominantno su ugrađivani BMS (78,2 vs 82,6%, ukupno 80%) u odnosu na DES (21,8 vs 19,4%, ukupno 20%), bez statistički značajne razlike između grupa u distribuciji implantiranih stenoVA (p=0,695).

- Preporučuje se aspiracija tromba kao dodatak pPCI, u cilju bolje epikardijalne i miokardne reperfuzije, prevencije embolizacije trombotičnim masama i detritusom. Ovo je izvedeno iz rezultata multicentrične TASTE (*Thrombus Aspiration in*

ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia) studije na 7244 pacijenta, koja je pokazala da je jednogodišnji mortalitet bolji kod tromboaspiracije, u odnosu samo na pPCI (201). Slična istraživanja su pokazala da rutinska primena tromboaspiracije može popraviti TIMI protok ili prevenirati trombozu stenta (196). Međutim, danas, dosta se polemike vodi oko rutinske peri-proceduralne aspiracije tromba. Novija, TOTAL (*Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI*) studija je internacionalna, multicentrična studija, koja kod 10.732 pacijenata, nije pokazala benefit u rutinskoj tromboaspiraciji u odnosu na incidencu mortaliteta, reinfarkta, kardiogenog šoka i srčane slabosti (202). Slično, INFUSE-AMI (*Intra-coronary Abciximab Infusion and Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*) studijom, na 452 ispitanika sa širokim prednjim infarktom, utvrđeno je da manuelnom aspiracijom tromba, tokom pPCI, nije došlo do smanjenja veličine infarkta (203). Istom studijom, nije utvrđena razlika tokom peri-proceduralnog davanja bivalirudina, sa ili bez lokalnog ordiniranja abciximaba na WMSI, STR, TIMI protok i TMPG.

6. Ehokardiografski prediktori

Naše istraživanje je obuhvatilo veliki broj ehokardiografskih parametara koji definišu morfologiju leve komore, sistolnu funkciju, pokazatelje hemodinamske funkcije i dijastolnu funkciju.

Od ehokardiografskih parametara koji određuju morfologiju leve komore, statistički značajno veće vrednosti u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu, su bile kod sledećih parametara: end-sistolnog dijametra leve komore (LVIDs, $p=0.018$), end-sistolnog volumena leve komore (ESVLV, $p=0.017$), dijametra leve pretkomore (LA, $p=0.033$), volumena leve pretkomore u sistoli (LAVs, $p=0.017$), indeksa volumena leve pretkomore u sistoli (LAVIs, $p=0.035$) i dijametra mitralnog anulusa u dijastoli (MADd, $p=0.006$).

Svi ehokardiografski parametri koji određuju sistolnu funkciju i hemodinamsku funkciju leve komore, statistički su značajnije bili zastupljeni u ispitivanoj grupi: zbirni indeks zidne pokretljivosti (WMSI, $p<0.0001$), ejectiona frakcija ($p<0.0001$), udarni volumen (SV, $p<0.0001$), indeks udarnog volumena (SVI, $p<0.0001$), frakcija skraćenja (FS, $p=0.021$), minutni volumen (CO, $p=0.025$), srčani indeks (CI, $p=0.008$), udarni rad leve komore (LVSW, $p<0.0001$), srčani rad (CW, $p=0.039$), sistemska vaskularna rezistencija (SVR, $p=0.017$) i indeks sistemske vaskularne rezistencije (SVRI, $p=0.006$).

Od nabrojanih ehokardiografskih parametara sistolne funkcije, hemodinamskih i morfoloških parametara, multivarijantnom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori za post-

infarktno remodelovanje LK su se izdvojili dijametar leve pretkomore (LA) i indeks udarnog volumena (SVI). Sa **povećanjem dijametra leve pretkomore (LA) za 1cm verovatnoća za post-infarktno remodelovanje leve komore se povećava 5 puta** (OR=5,030 95% CI, p=0,044), a sa **povećanjem vrednosti indeksa udarnog volumena (SVI) za 1, za 0,826 puta smanjuje se verovatnoća za nastajanje post-infarktne remodelovanja leve komore** (OR=0,826 95% CI, p=0,037).

Poznato je da je veličina infarkta u akutnom periodu jedan od najvažnijih prediktora za promenu volumena i funkcije LK kasnije. Veličina infarkta se najčešće procenjuje kvantifikacijom biomarkera nekroze miokarda, dvodimenzionalnom ehokardiografskom procenom volumena LK, ejekcione frakcije i zbirnog indeksa zidne pokretljivosti (WMSI), kao i kontrastnom magnetnom rezonancom (204).

Kliničke i eksperimentalne studije su pokazale da je očekivano vreme preživljavanja kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom zavisno od funkcionalnog stanja LK (43). Ejekciona frakcija LK se najčešće primenjuje da bi okarakterisala funkciju LK i definisala prognozu nakon AIM. Pad EF nakon AIM nastaje zbog gubitka kontraktilnog tkiva usled ishemije, ali i usled progresivne dilatacije, koja nastaje zbog ekspanzije infarkta i istezanja u predelu ožiljka miokarda (94). End-sistolni volume LK (ESVLV), end-dijastolni volumen LK (EDVLV) i ejekciona frakcija su snažni prediktori očekivanog preživljavanja, morbiditeta i mortaliteta nakon AIM (61).

Jedan od prvih radova (objavljen 1987. godine) na ovu temu su sproveli White i saradnici (205). Poredili su prediktivnu ulogu ESVLV, EDVLV i EF, zajedno sa angiografskim i kliničkim prediktorima srčanog mortaliteta, u grupi od 605 ispitanika sa akutnim STEMI, koje su podelili u grupu sa prvim infarktom i reinfarktom. Mortalitet povezan sa koronarnim događajem je bio 70%. Multivarijantnom analizom, ESVLV je utvrđen kao najznačajniji nezavisni prognostički faktor mortaliteta ($\chi^2=82,9$). Visok mortalitet kod White i saradnika se objašnjava činjenicom da je studija rađena pre ere moderne reperfuzije u akutnom STEMI, prevashodno pre pPCI. Ovaj rad ima strateški značaj, jer je prvi put istaknuta prediktivna uloga ESVLV, EDVLV i EF u preživljavanju STEMI bolesnika. Međutim, ni mnogo godina kasnije prediktivna uloga ESVLV, EDVLV i EF nije napuštena.

Westaby i saradnici, u svom radu, pokazali su da je trogodišnji mortalitet pacijenata sa IKMP u korelaciji sa veličinom infarktne zone, volumenima i ejekcionom frakcijom: ukoliko je veličina miokardnog infarkta ili ožiljka >23% mortalitet je 43%, dok, ukoliko je manja od 23% - mortalitet je svega 5% (p=0,014); ESVLVI indeks (EDSVLV/BSA) veći od 60ml/m² je prediktor rizika za jednogodišnji mortalitet od 33% (206). Isti autori su utvrdili da ukoliko je EF<43%, mortalitet je bio 38%, a ukoliko je bila veća od 43%, mortalitet je bio svega 6% (p=0,029). S' obzirom da su se u radu bavili preživljavanjem nakon koronarne hirurške revaskularizacije, ukazali su na značaj vijabilnog miokarda: kod pacijenata sa EF≤43% mortalitet je 13%, vs 63% kod istih ispitanika sa nevijabilnim miokardom (p=0,05).

Jedna od većih, skorijih, multicentričnih, prosperitivnih i randomiziranih studija je HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularisation and Stents in Acute Myocardial Infarction*), koja se bavila ispitivanjem disfunkcije leve komore kod STEMI pacijenata (194). U studiju je uključeno 3602 akutnih STEMI bolesnika. Kod 2648 (75%) ispitanika se pratila ejskciona frakcija, na osnovu koje su ispitanici podeljeni u 3 grupe: teška disfunkcija LK (EF<40%) -8.3%, umerena difunkcija LK (EF 40-50%) -15% i normalna funkcija (EF>50%) - 76,8%. Ispitanici sa disfunkcijom leve komore, u poređenju na normalnu funkciju, tokom jednogodišnjeg praćenja, imali su veću incidencu ukupnih neželjenih događaja (27.1 vs. 14.2%, $p<0.0001$), MACE (20.7 vs. 9.5%, $p<0.0001$), mortaliteta (10.6 vs. 1.2%, $p<0.0001$), kao i velikih krvarenja nakon ne-koronarnog arterijskog bypass (12.5 vs. 6.6%, $p=0.001$). Ovi ispitanici su imali veću incidencu RIA kao infarktne arteriju, više prethodnih IM i PCI, kao i Killip-2 klasu na prijemu.

U grupi sa teškom disfunkcijom LK (EF<40%) je bila više zastupljena Killip 3 i 4 klasa na prijemu, a manja incidenca TIMI-3 protoka nakon pPCI. Kod iste grupe ispitanika, terapija sa bivalirudinom, u poređenju sa heparin + GP IIb/IIIa blokatorima, imala je manji mortalitet tokom jednogodišnjeg praćenja (5.8 vs. 18.3%, $p=0.007$). Grupa ispitanika sa implantiranim PES (*paclitaxel-eluting stents*), u odnosu na BMS, pokazala je manju incidencu revaskularizacija (2.9 vs. 12.6%, $p=0.02$) i reinfarkta (4.5 vs. 14.7%, $p=0.03$). HORIZONS-AMI studijom, disfunkcija LK teškog stepena (EF<40%) se izdvojila kao nezavisni prediktor visoko-rizične grupe za ukupne neželjene događaje, MACE i mortalitet STEMI pacijenata nakon pPCI.

Poput HORIZONS-AMI, CADILLAC studija je kod 1620 ispitanika pokazala da teška disfunkcija LK (EF<40%), u odnosu na umerenu i normalnu funkciju (EF \geq 40%), udružena je sa većim jednomesečnim (6,3% vs 0,9%; $p=0,001$) i jednogodišnjim (11% vs 2,8%; $p<0,0001$) mortalitetom (187).

U već pomenutom istraživanju, Van der Zwaan i saradnika, niska EF nakon STEMI bila je udružena sa češćim rehospitalizacijama zbog glavnih neželjenih kardioloških događaja ($p=0,009$) i sa većim mortalitetom ($p=0,020$) u jednogodišnjm preživljavanju (165).

Morishima sa saradnicima je na 120 bolesnika sa prvim STEMI nakon uspešne pPCI, u ispitivanoj grupi sa "no-reflow" fenomenom, u period praćenja od $5,8\pm 1,2$ godine, dokazao veću učestalost srčane slabosti i remodelovanja LK ($p<0,0001$), malignih aritmija ($p=0,038$) i srčane smrtnosti, $p=0,002$ (176). Ispitivana grupa je imala i statistički značajno veći EDVLVI ($p=0,0002$), ESVLVI ($p<0,0001$), nižu EF ($p<0,0001$) i veći NT-proBNP ($p=0,002$). Ovom studijom je potvrđena veza loše tkivne perfuzije nakon uspešne pPCI, koja je jedan od glavnih patofizioloških mehanizama za nastanak dilatacije leve komore, sa povećanjem volumena leve komore i padom EF. Rezultati Morishima i saradnika u potpunosti odgovaraju našim rezultatima, gde je "no reflow" glavni nezavisni prediktor post-infarktng remodelovanja.

Procena ejectione frakcije (EF) je najviše korišćena u cilju procene rizične grupe pacijenata nakon AIM. Tako je velika MERGE (*Meta-analysis Research Group in Echocardiography*) studija (207), na 3396 pacijenata, utvrdila da je vreme preživljavanja bilo kraće u grupi pacijenata sa nižom EF (<39%).

CARE (*the Cholesterol And Recurrent Events*) studija je obuhvatila 3860 ispitanika, tokom destomesečnog praćenja STEMI bolesnika (208). Ukupno 243 pacijenta (6.3%) je razvilo srčanu slabost, od kojih je 57 (23,5%) u međuvremenu prebolelo reinfarkt miokarda. Prema ovoj studiji, prediktori za srčanu slabost nakon STEMI su: starosna dob ($p<0,001$), arterijska hipertenzija ($p<0,001$), šećerna bolest ($p<0,001$), prethodni IM ($p<0,001$), a kao najvažniji nezavisni prediktor izdvojila se niska ejectiona frakcija EF<30% (HR 4.91, 95% CI 3.45 to 6.97; $p<0,001$) i srčana frekvenca na prijemu (HR 0.69, 95% CI 0.54 to 0.89; $p<0,0001$). Mortalitet u grupi sa srčanom slabosti je bio statistički značajniji (28% vs 7%, $p<0,0001$). Ovom studijom je još jednom potvrđen značaj EF za prognozu STEMI bolesnika, u smislu razvoja srčane slabosti i mortaliteta.

U našem istraživanju prosečna ejectiona frakcija (EF) ispitivane grupe je bila statistički značajno niža u odnosu na kontrolnu (41% vs 48%, $p<0,0001$), dok je veći bio prosečni end-sistolni dijametar leve komore (LVIDs $3,4\pm 0,6$ vs $3,2\pm 0,5$; $p=0,018$) i end-sistolni volumen ($65,5\pm 22,8$ vs $57,9\pm 19,3$; $p=0,017$). Univarijantnom analizom, povećanjem LVIDs za 1cm povećava se dva puta rizik za remodelovanje LK (OR 1,988 95% CI, $p=0,021$).

Volumeni i ejectiona frakcija definišu veličinu infarktne zone, te u većini pomenutih studija i istraživanja imaju prognostički značaj za preživljavanje STEMI pacijenata. Niži mortalitet našeg istraživanja, u odnosu na istraživanje Westaby i saradnika, može se objasniti time što su kod nas bili zastupljeni samo ispitanici nakon pPCI, dok su u pomenutom istraživanju bili uključeni i pacijenti nakon fibrinolitičke reperfuzione terapije. Na kraju, postojanje novije antiagregacione terapije, kao i ostale peri- i post- proceduralne terapije ima veliki značaj za bolje preživljavanje kod STEMI.

Akutni STEMI prednjeg zida dovodi do disinergije leve komore i globalne sistolne disfunkcije. Rapidno povećanje neurohumoralne aktivnosti, ekspanzija infarkta i dilatacija komorske šupljine pomažu održanju normalnog udarnog volumena, uprkos nižoj ejectionoj frakciji. Produžena aktivnost neurohumoralnog odgovora dovodi do kasnog remodelovanja udaljenih neinarktnih delova miokarda, što se odražava progresivnim povećanjem odnosa volumena i mase leve komore, a rezultat je globalno komorsko remodelovanje.

U multicentričnoj REVE-2 studiji, kod 246 ispitanika nakon akutnog prvog STEMI prednjeg zida, Fertin M i saradnici su pokazali da je niska ejectiona frakcija na prijemu ($\beta = -0,201$; $p=0,008$) nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanja LK, za razliku od biomarkera nekroze miokarda, koji su bili primarni cilj istraživanja (118). U ispitivanoj grupi EF na prijemu je bila $49,7\pm 8,4$ ($p<0,0001$). U studiji je definisano 38% ispitanika sa post-infarktne

remodelovanjem leve komore, a EDVLVI je povećan sa početnih $52,3 \pm 13,8$ ml/m² na $62,3 \pm 18,4$ ml/m² nakon jednogodišnjeg praćenja.

U radu Hallen-a i saradnika, kod 132 ispitanika nakon uspešne pPCI, magnetna rezonanca je rađena unutar 5 dana i nakon 4. meseca, kako bi se definisao ventrikarno post-infarktno remodelovanje (209). Prema linearnom regresionom modelu, snažni nezavisni prediktori post-infarktnog remodelovanja LK su: prvo merenje ESVLV ($p < 0.01$), EDVLV ($p < 0.01$) i EF ($p < 0.01$), merene magnetnom rezonancom unutar prvih 5 dana, kao i vrednost troponina cTnI unutar prvih 24h do 48h. Prema logističkoj regresionoj analizi, vrednost EF < 40% i povišen troponin, predstavljaju najjači prognostički model ovog ispitivanja (površina ispod krive = 0.94, $p < 0.01$), u poređenju sa kombinacijom kliničkih varijabli i ejskione frakcije.

U ranoj fazi AIM, da bi se održao minutni volumen, oko nekrotičnog miokarda kompenzatorno se povećava kontrakcija miokarda, međutim sa daljim razvojem IM, kontraktinost se smanjuje. Stoga je veoma bitno, još u ranoj fazi, napraviti evaluaciju srčane funkcije. Postoje brojne metode za evaluaciju funkcije miokarda, a najnovije i najpreciznije su trodimenzionalna i četvorodimenzionalna ehokardiografija, magnetna rezonanca i perfuziona scitnigrafija miokarda. Međutim, one zahtevaju savremenu tehnologiju i iskusno osoblje za korišćenje opreme i metoda. Jednostavnije, ali i limitiranije metode su: laboratorijske, praćenjem NT-proBNP-a, kliničkim praćenjem srčane slabosti (Killip klasifikacija), invazivni i neinvazivni hemodinamski monitoring (srčana impedanca), kao i dvo-dimenzionalna ehokardiografija.

Gaudron i saradnici su pratili globalnu i regionalnu srčanu disfunkciju nakon akutnog infarkta miokarda, u cilju evaluacije ranih prediktora dilatacije leve komore i kasnijeg razvoja hronične srčane slabosti (210). Ispitanici bez dilatacije LK su održali normalne volumene i parametre hemodinamske funkcije tokom trogodišnjeg praćenja. Kod ispitanika sa progresivnom dilatacijom LK (26%), nakon 4 nedelje od AIM došlo je do progresivnog pada srčanog indeksa (CI) i indeksa udarnog volumena (SVI). Ejskiona frakcija, kao odraz globalne sistolne funkcije, nakon 1,5 godine, progresivno je smanjena, dok je porasla sistemska vaskularna rezistenca (SVR). Multivarijantnom analizom, prema Gaudron-u i saradnicima, rani prediktori za post-infarktno remodelovanje su: ejskiona frakcija (EF) i udarni volumen (SV) na prijemu, infarkti prednjeg zida i TIMI protok ($p < 0,0001$). Rehospitalizacije zbog srčane slabosti su bile češći u ispitivanoj grupi, posebno NYHA III klase.

U našem istraživanju, konstatovane su statsistički značajne razlike svih hemodinamskih pokazatelja funkcije leve komore u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu: udarni volumen (SV) 45 vs 52, $p < 0.0001$; indeks udarnog volumena (SVI) 22 vs 27, $p < 0.0001$; frakcija skraćenja (FS) 33 vs 36, $p = 0.021$; minutni volumen (CO) 3.9 vs 4.3, $p = 0.025$; srčani indeks (CI) 1.9 vs 2.2, $p = 0.008$, udarni rad leve komore (LVS) 33.1 vs 40.1, $p < 0.0001$; srčani rad (CW) 404.1 vs 460.5, $p = 0.039$; sistemska vaskularna rezistenca (SVR) 846 vs 628, $p = 0.017$; indeks sistemske vaskularne rezistence (SVRI) 4612 vs 4066, $p = 0.006$. Univarijantnom binarnom logističkom regresijom

povećanje CO i CI za 1, smanjuje rizik za post-infarktno remodelovanje leve komore za 25,9% i 53,4%. Multivarijantnom analizom indeks udarnog volumena (SVI) je nezavisni prediktor remodelovanja (OR=0.826 95% CI, p=0.037).

Interesnato i pomalo kontraverzno je istraživanje Remmelink-a i saradnika, koje je rađeno na malom broju ispitanika, svega 11 pacijenata sa akutnim STEMI prednjeg zida i uspešnom pPCI, sa totalnim ishemijskim vremenom do 6 sati (211). Nakon 4 meseca, merenjem volumena magnetnom rezonancom, svi ispitanici su razvili post-infarktno remodelovanje sa povećanjem prosečnog indeksa end-dijastolnog volumena sa 72 ± 17 na 89 ± 15 mL/m² ($p = 0.001$). Međutim, povećanje EDV_{LVI} je bilo praćeno poboljšanjem dijastolne funkcije LK: povećanjem end-dijastolne komplijanse za 3.7 ± 4.9 mmHg ($p = 0.04$). Zabeležno je i smanjenje end-dijastolne elastičnosti sa 0.13 ± 0.03 na 0.08 ± 0.03 mmHg/mL ($p = 0.007$). Nakon 4 meseca popravili su se srčani rad (SW) sa 6.02 ± 2.66 na 9.67 ± 4.15 mmHg·L ($p = 0.009$) i udarni volumen (SV) sa 62 ± 20 na 86 ± 25 mL ($p = 0.005$), dok su e젝ciona frakcija, minutni volumen i Tei indeks ostali nepromenjeni.

Ovo je jedna od retkih studija, čiji rezultati ukazuju da je post-infarktno remodeling LK nakon uspešne pPCI bio praćen popravljanjem dijastolne funkcije i udarnog volumena. Studija je u diskrepanci sa većinom drugih radova, koji pokazuju smanjenje dijastolne funkcije i hemodinamskih pokazatelja u post-infarktnom remodelovanju. Slično je i sa našim istraživanjem, gde je nakon šestomesečnog praćenja došlo do pada EF, razvoja težih oblika dijastolne disfunkcije i pogoršanja hemodinamskih parametara u grupi sa post-infarktним remodelovanjem. No, Remmelink i saradnici su studiju radili na malom broju ispitanika, te će svakako novije studije, na većem broju ispitanika, pokazati uticaj pomenutih parametara tokom post-infarktne remodelovanja LK.

U najskorije objavljenoj multicentričnoj REBUS (*RElevance of Biomarkers for future risk of thromboembolic events in UnSelected post-myocardial infarction patients*) studiji, kod 262 pacijenta sa AIM praćeni su standardni dvodimenzionalni ehokardiografski i Dopler parametri (212). Studijom je utvrđeno da pacijenti sa NSTEMI najčešće imaju očuvanu EF, ali i poremećaj nekih od parametara sistolne funkcije. Takođe je utvrđena jaka povezanost porasta troponina cTnI ($p < 0.0001$) sa WMSI ($\beta = 0.35$), EF ($\beta = -0.29$), MAPSE ($\beta = -0.25$), i LVESVI ($\beta = 0.19$). Zaključak same studije je da WMSI bolje reflektuje veličinu infarkta nego globalni parametri sistolne funkcije, kao i u odnosu na MAPSE.

Jedno od većih istraživanja sistolne funkcije nakon uspešne reperfuzije pPCI STEMI bolesnika, napravili su Moller i saradnici (213). Kod 767 STEMI bolesnika nakon uspešne pPCI, u prva 24h urađen je ehokardiografski nalaz sa merenjem EF i WMSI. U prosečnom periodu od 40 meseci, praćeni su mortalitet i glavni neželjeni kardiološki događaji. Utvrđeno je da su EF ($p < 0.0001$) i WMSI ($p < 0.0001$) snažni prediktori mortaliteta. Cox analizom, WMSI je najjači

nezavisan prediktor mortaliteta nakon pPCI (hazard ratio 1.15 za 0.2-jedinice, 95% CI 1.10-1.21, $p < 0.0001$). WMSI se pokazao i kao nezavisni prediktor rehospitalizacija zbog srčane slabosti (hazard ratio 1.21 per 0.2-jedinice, 95% CI 1.07-1.37, $p = 0.002$). Ejekciona frakcija nije pokazala prediktivnu značajnost ($p = 0.56$).

Pomenute studije su pravi dokaz da je WMSI snažniji prediktor mortaliteta i MACE kod pacijenata sa AIM, u odnosu na EF. Kod postojanja hiperkinetskih pokreta neinarktnih segmenata LK, umereni poremećaj kontraktilnosti se može izgubiti u globalnoj proceni sistolne funkcije merenjem ejekcione frakcije. WMSI važi za senzitivniji pokazatelj sistolne funkcije, u odnosu na EF, pa i u odnosu na Killip klasifikaciju (84,94). Pacijenti sa većom vrednosti WMSI su rizičnija grupa za rani mortalitet, srčanu slabost, remodelovanje LK i ponovljene ishemijske događaje (213). Može se smatrati ranim prediktorom visoko rizičnih pacijenata nakon STEMI. Ovo se posebno odnosi na one bolesnike kod kojih je WMSI veći ili jednak 2. Verovatnoća da ovi bolesnici kasnije razviju srčanu slabost, dilataciju LK i post-infarktno remodelovanje je značajna (214).

Jedna od studija koja ovo potvrđuje jeste istraživanje Salehi i saradnika na 150 pacijenata nakon prvog STEMI i uspešne pPCI (215). Prvi ehokardiografski pregled, koji je urađen unutar 24h od akutnog STEMI, upoređivan je sa kliničkim tokom i mortalitetom. Nađena je pozitivna korelacija većeg WMSI i veće Killip klase na prijemu ($p < 0,0001$). Konstatovano je da ispitanici sa $WMSI > 2$ imaju lošiju prognozu i veći mortalitet. Prvi STEMI prednjeg zida je bio udružen sa većom incidencom $WMSI > 2$ ($p < 0,0001$), težom srčanom slabosti, tj. većom Killip klasom ($p < 0,0001$), kao i većim vrednostima CK-MB. Prema ovoj studiji, WMSI je bio snažniji prediktor loše prognoze u odnosu na EF, kardiospecifične enzime, ali i Killip klasu na prijemu.

Pomenuto istraživanje se uklapa i u rezultate našeg istraživanja, gde smo u ispitivanoj grupi sa remodelovanjem LK imali statistički značajnije niže vrednosti EF, veće vrednosti kardiospecifičnih enzima, ali i teži oblik srčane slabosti, prema Killip klasifikaciji. U našem istraživanju, u ispitivanoj grupi sa post-infarktnim remodelovanjem leve komore, statistički značajno je bio veći prosečni WMSI (1,7 vs 1,4; $p < 0,0001$), kao i incidenca $WMSI \geq 2$ (36,4% vs 2,6%; $p < 0,0001$). Unijvarijantnom regresionom analizom je utvrđeno da nalaz na prijemu **WMSI većeg i jednakog od 2** (OR 21,57 95% CI; $p < 0,0001$) **povećava rizik 21,5 puta za nastanak post-infarktnog remodelovanja**. To još jednom potvrđuje snažni prediktivni učinak WMSI na prognozu STEMI prednjeg zida, neželjene događaje i mortalitet.

U novijem istraživanju Lebeau i saradnika, kod 122 pacijenta je poređena ehokardiografska metoda WMSI sa ejekcionom frakcijom, merenom magnetnom rezonancom (216). Radi bolje evaluacije, Lebeau i saradnici su napravili 4 grupe pacijenata $EF \leq 30\%$, $EF 31-44\%$, $EF 45-54\%$ i normalna $EF \geq 55\%$. Koristeći regresionu analizu, u sve 4 grupe ispitanika, utvrdili su dobru korelaciju između MRI EF i WMSI ($r = 0,93$). Ovom studijom je potvrđeno dobro prediktivno dejstvo WMSI, koji se dobija koristeći jednostavnu, brzu i lako dostupnu dvodimenzionalnu ehokardiografsku analizu.

Danas postoje i novije ehokardiografske analize, poput *strain rate*-a i *speckle tracking*-a, koje se koriste za evaluaciju i prognozu bolesnika sa IBS. Jednu od većih i novijih istraživanja na ovom polju, napravili su Rosendahl i saradnici (217). U ovoj studiji, pacijentima sa akutnim STEMI nakon pPCI su utvrđivali globalnu, regionalnu i segmentalnu procenu veličine infarkta i transmuralnosti. Najvažniji cilj je bio utvrditi korelaciju WMSI sa longitudinalnim *strain*-om u predviđanju nastanka post-infarktne ožiljke, koji je finalno definisan magnetnom rezonancom sa kasnom primenom gadolinijumom. Poređena je pre- i post- pPCI analiza (nakon 4 do 8 nedelja) ispitanika. Na globalnom nivou, utvrđena je statistička značajnost EF ($p < 0,0001$), WMSI ($p < 0,0001$), *strain* metode ($p < 0,0001$) i MAPSE ($p = 0,03$) između ove dve analize. Longitudinalni *strain* je imao 64% senzitivnost i 80% specifičnost za detekciju ožiljka sa transmuralnošću $\geq 50\%$, dok je 2D-ehokardiografski WMSI imao senzitivnost 90% i specifičnost 80%. Dakle, prema Rosendahl-u i saradnicima, logističkom regresionom analizom, longitudinalni *strain* se nije pokazao kao prediktivniji za procenu veličine i transmuralnosti infarktne miokarda, u odnosu na WMSI, ($p \leq 0,0001$) na globalnom, regionalnom i segmentalnom nivou.

Leva pretkomora (LA, LAVs, LAVIs) predstavlja prognostički prediktor širokog spektra srčanih i nesrčanih bolesti. Tokom dijastole otvara se mitralna valvula i pritisci između LA i LK se izjednačavaju. Povećan pritisak leve pretkomore dovodi do povećanog dijametra i volumena LA, što se danas naziva remodelovanje leve pretkomore. Najveći uticaj na LA remodelovanje ima proces dijastolne (dis)funkcije LK. Posle akutnog STEMI, relaksacija LK i punjenje LK su povećani usled formiranog infarktne ožiljke, što dovodi i do dilatacije LA.

Mnoge studije su se bavile prognostičkim uticajem dimenzija leve pretkomore na post-infarktne remodelovanje. Jedna od prvih je GOSPEL (*Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction*) studija (218). Giannuzzi i saradnici, u pomenutoj studiji, dokazali su da je povećana površina leve pretkomore $> 18 \text{ cm}^2$ (RR 1.73, 95% CI 1.6 to 2.7) nezavisni prediktor teškog oblika srčane slabosti (NYHA III i IV).

Na Mayo klinici, Moller i saradnici su uradili jednu od većih studija ispitivanja prognostičkog značaja volumena LA na preživljavanje nakon AIM (92). Kod 314 ispitanika, dokazali su da indeks volumena leve pretkomore, LAVIs $\geq 32 \text{ ml/m}^2$ (45% ispitanika) predstavlja nezavisni prediktor mortaliteta pacijenata nakon AIM (hazard ratio 1.05 per 1 ml/m^2 , 95% CI (1.03-1.06); $p < 0.001$).

Sakaguchi i saradnici su kod 210 ispitanika sa prvim STEMI nakon uspešne pPCI istraživali uticaj LAVIs na prognozu glavnih neželjenih kardioloških događaja, MACE (219). Merenja su rađena dvodimenzionalnom ehokardiografijom unutar prvih dva dana od STEMI i po otpustu (na osnovu čega su kalkulisali razliku LAVIs, tzv. delta LAVIs). Ukupno je MACE zabeleženo u 14% ispitanika, statistički značajno više u grupi sa LAVIs $\geq 32 \text{ ml/m}^2$ po otpustu (38% vs 32%, $p < 0,001$) i sa delta LAVIs $\geq 2,5 \text{ ml/m}^2$ (20% vs 7,4%, $p = 0,0079$). Multivarijantnom analizom, LAVIs ≥ 32

ml/m² (RR: 1.077, 95% CI: 1.035–1.124, p< 0,0002) i delta LAVIs $\geq 2,5$ ml/m² (RR: 1.056 95% CI: p< 0.0109), konstatovane su kao nezavisni prognostički prediktori za MACE.

U novijem istraživanju Naseem i saradnika, kod 100 pacijenata nakon uspešne pPCI (TIMI=3), incidencu post-infarktne remodelovanja je imalo 31% ispitanika (220). Grupa sa remodelovanjem je imala statistički značajno veći end-sistolni volumen (ESVLV: 47.8 vs 36.6 ml, p=0.001), nižu EF (48.9 vs 53.6%, p=0.002), veći indeks volumena leve pretkomore (LAVIs: 42.9 vs 34.3 ml/m², p<0.0001), veći WMSI (1.58 vs 1.42, p=0.001) i duže totalno ishemijsko vreme. Multivarijantnom analizom, kao nezavisni prediktor je utvrđen LAVIs (p = 0.003, 6.07 95% CI). Analizom ROC krive, *cut-off* vrednost LAVIs je 38 ml/m² za post-infarktne remodelovanje leve komore (p= 0.001). To je veći indeks u odnosu na istraživanje Sakaguchi i Mollera, gde je *cut-off* vrednost LAVIs 32 ml/m² (219,92). Prema poslednjim preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog udruženja (EAE/AAE) iz 2015. godine, povećanim volumenom leve pretkomore se smatra LAVIs >34ml/m² (75).

Izuzetno mali broj studija se bavio istraživanjem uticaja remodelovanja leve pretkomore kod STEMI bolesnika. Jedan primer najskorijeg istraživanja ovog tipa objavili su Kyhl K i saradnici, koji su magnetnom rezonancom merili volumene LA unutar 2 dana nakon pPCI i nakon 3 meseca (221). Definisane su minimalne i maksimalne vrednosti (LAVmin, LAVmax), kao i indeks promene u oba merenja MRI, kod ukupno 162 ispitanika. Iznenađujuće, remodeling leve pretkomore se razvio u 92% LAVmin, a u 57% LAVmax. Utvrdili su da remodeling LAVmin i LAVmax korelira sa većom infarktnom zonom i većim vrednostima troponina (p=0,014; p=0,008). LAVmin remodeling je bio udružen sa arterijskom hipertenzijom, dok je indeks mase LVImass i EF udružen samo sa LAVmax remodelingom. Generalno, remodeling leve pretkomore predstavlja rizik i za komorsko remodelovanje (p=0,030, p=0,018). Tokom 5,2 godine praćenja, MACE su bili zastupljeni u obe grupe kod 23% ispitanika. Ovom studijom je utvrđena i pozitivna korelacija LAVs između ehokardiografskog nalaza i nalaza magnetnom rezonancom (p<0,0001).

Prva studija, koja se bavila ispitivanjem funkcije leve pretkomore je od strane Lonborg-a i saradnika na 199 STEMI pacijenata, kojima je magnetnom rezonancom meren minimalni i maksimalni volumen leve pretkomore, kao i e젝ciona frakcija leve pretkomore (222). Tokom 2,3 godine praćenja, MACE su bili zastupljeni u 20% ispitanika, a frakciona promena leve pretkomore (LA EF) je predstavljala nezavisni prediktor za MACE (hazard ratio: 0.66 95% CI: 0.46–0.95).

U našoj studiji smo imali statistički značajnu razliku u indeksu volumena LA (LAVIs) u ispitivanoj grupi i to, prvim ehokardiografskim nalazom unutar 24h (26,9±9,0 vs 24,5±6,1 ml; p=0,035) i nakon 6 meseci (36,1±11,2 vs 25,5±6,2 ml; p<0,0001), koja potvrđuje prethodno pomenute studije da volumen leve pretkomore može imati prediktivni značaj, ali i da se post-infarktne remodelovanje leve komore odrazilo i na remodelovanje leve pretkomore. Univarijantnom binarnom regresijom je utvrđeno da povećanje dijametra LA za 1cm povećava rizik za nastajanje post-infarktne remodelovanja LK 2,6 puta (OR 2,620 95% CI: 1,060-6,472, p=0,037), povećanje LAVs za 1ml povećava rizik 24% (OR 1,024 95% CI: 1,003-1,045, p=0,024);

povećanje LAVIs za $1\text{ml}/\text{m}^2$ povećava rizik 45% za nastajanje post-infarktnog remodelovanja (OR 1,041 95% CI:1,002-1,084, $p=0,041$).

Multivarijantnom analizom, dijametar leve pretkomore se izdvojio kao statistički nezavisan prediktor post-infarktnog remodelovanja (OR=5,030 95% CI, $p=0,044$). Ovo se može objasniti činjenicom da veći akutni STEMI, usled pada EF i povećanog end-dijastolnog pritiska punjenja LK, može dovesti i do akutne dilatacije LA. Potkrepljujuće, u našem istraživanju je po prijemu u ispitivanoj grupi bila veće incidenca ispitanika sa akutnom srčanom slabosti (Killip 2-4). Naravno, postoje i limitacije našeg istraživanja, jer su sva merenja urađena dvodimenzionalnom ehokardiografijom. Magnetna rezonaca, poput pomenutog istraživanja Lonborg i Kyhl sa saradnicima, svakako bi dala preciznije i senzitivnije rezultate, posebno po pitanju volumena i funkcije leve pretkomore (LAVs, LAVIs, LA EF). U svakom slučaju, merenje dijametara i volumena leve pretkomore treba uvesti u rutinsku ehokardiografsku praksu u prognostičkom smislu kod pacijenata sa akutnim STEMI.

Generalno, pojava mitralne regurgitacije (MR) kod STEMI pacijenata nastaje akutno zbog ishemije miokarda, papilarnog mišića ili rupture papilarnog mišića, kao mehanička komplikacija AIM. Češća je kod STEMI donjeg zida.

Hronična MR može da nastane kod ishemijske kardiomiopatije, kao posledica dilatacije leve komore i dilatacije mitralnog anulusa, a u daljem toku dovodi do povećanja volumena leve komore i ejskacione frakcije, što dalje vodi ka nastanku srčane slabosti. Stoga, hronična MR kod pacijenata sa IKMP je vrlo često loš prediktivni faktor morbiditeta i mortaliteta, najčešće je udružena sa sistolnom i dijastolnom disfunkcijom LK. Westaby je pokazao da je jednogodišnji mortalitet kod bolesnika sa nelečenom hroničnom mitralnom regurgitacijom 57% (206).

U našem istraživanju, statistički značajnije je bio zastupljen umeren i težak stepen MR u ispitivanoj grupi (umerena MR: 20% vs 16,1% i teška MR: 9,1% vs 0%; $p=0,018$). Još veća statistička razlika u ispitivanoj grupi sa post-infarktnim remodelovanjem je utvrđena nakon 6 meseci (umerena MR: 58,2% vs 11,6% i teška MR: 20% vs 1,3%; $p<0,0001$). Ovo još jednom naglašava činjenicu da postojanje mitralne regurgitacije, posebno umerenog i teškog stepena, zahteva kod STEMI bolesnika intenzivniji tretman i bolje praćenje, dok je kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom i prisutnim remodelovanjem loš prognostički znak.

Nakon AIM, leva komora razvija niz morfoloških i funkcionalnih odgovora na inicijalno ishemijsko oštećenje, koje se označava kao post-infarktno remodelovanje. U najranijem vremenu koronarne okluzije, infarktno područje se širi, dok kasnije, sa nastankom ožiljka, dolazi do istezanja, što rezultira povećanjem veličine i volumena LK. Gubitak dela kontraktalnog tkiva, kompenzatorno razvija hiperkinetske pokrete neinarktnog miokarda, kako bi se očuvao minutni

volumen, što iscrpljuje rezervu preloada. Pokreće se biohemijska i neurohumoralna kaskada, koje dalje vode u proces dilatacije. Najznačajniji faktori post-infarktne remodelovanja su: veličina infarkta, lokalizacija infarkta, nastanak nove mitralne regurgitacije i nedostatak i/ili neadekvatna reperfuzija. Prema mnogim istraživanjima, postoji direktna korelacija mortaliteta i sistolne disfunkcije LK. Povećanje volumena LK i sferičnog indeksa, kao i prisustvo mitralne regurgitacije se smatraju markerima loše prognoze.

Izdvajanje rizične grupe pacijenata nakon AIM se odnosi na procenu rizika mortaliteta i glavnih neželjenih kardioloških događaja (MACE), koji podrazumavaju rehospitalizacije, pojavu rekurentnih infarkta, ponovne revaskularizacije, tromboembolijske komplikacije, a kao najznačajnija, odmah iza mortaliteta i reinfarkta, jeste pojava srčane slabosti. Procena rizične grupe pacijenata nakon AIM pomaže u boljem kliničkom praćenju, terapijskom zbrinjavanju pacijenata, ali i preventivnom delovanju.

Upravo, savremena terapija se i bazira na pravovremenom sprečavanju i promeni negativnog procesa remodelovanja. Mehanizam koji vodi u sistolnu disfunkciju, pogoršava i dinamiku punjenja leve komore: direktnim efektom na razdvajanje miofibrila tokom relaksacije leve komore, ali i pogoršanjem krutosti (*stiffnes-a*) komore (207). Punjenje leve komore može da se određuje i neinvazivnim metodama: primenom Pulsnog Doplera (PW), merenjem brzine mitralnog utoka, i primenom Tkivnog Doplera (TDI), merenjem brzine otklona mitralnog anulusa. Odnos brzine ranog punjenja LK i rane brzine pokreta mitralnog anulusa (E/E'a) pokazuje korelaciju sa pritiskom punjenja leve komore, nezavisno od ejskione frakcije i ritma (što je posebno značajno kod pacijenata koji su u apsolutnoj aritmiji).

Jedan od najznačajnijih radova na ovu temu, predstavlja istraživanje Lopeza Haldon-a i saradnika, kod 159 pacijenata sa akutnim STEMI, nakon uspešne pPCI sa ostvarenim TIMI-3 protokom (223). Multivarijantnom analizom, ehokardiografski dijastolni pritisak punjenje leve komore $E/E'a \geq 14$ (OR=1.143; 95% CI (1.039-1.258); $p=0.006$) predstavlja nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore (koji je dijagnostikovao kod 19% ispitanika) u periodu praćenja od 6 meseci i to sa senzitivnošću od 70% i specifičnošću 68%. Nakon 6 meseci, utvrđena je umerena korelacija dijastalnog punjenja (E/E'a) sa volumenom leve pretkomore ($r=0,43$, $p=0,001$) i to su snažniji prediktivni faktori, u odnosu na volumene leve komore i ejskionu frakciju ($r=0.47$ vs. $r=0.69$), kao i NT-proBNP. Ovo se posebno odnosi na EF, jer je samo 7,5% ispitanika imalo $EF < 40\%$ na otpustu. Na ovaj način, Holden je izdvojio rizičnu grupu ispitanika za post-infarktne remodelovanje na osnovu ranog prediktora dijastalnog pritiska punjenja leve komore i volumena leve pretkomore.

Klinički, postoji značajna relacija između volumena leve pretkomore i dijastolne funkcije. Brzine i vremena, merene Dopler metodom (PW, TDI) odražavaju pritisak punjenja u momentu merenja, dok volumen leve pretkomore predstavlja njegov kumulativni efekat. U velikom kliničkom istraživanju, koje je obuhvatilo 6657 pacijenata (bez podataka o atrijalnoj fibrilaciji i/ili značajnoj valvularnoj bolesti), Abhayaratna WP i saradnici su pokazali da je indeks volumena leve

pretkomore (LAVIs) veći ili jednak od 34 ml/m^2 , nezavisni prediktor mortaliteta, srčane slabosti, atrijalne fibrilacije i ishemijskog šloga (224). Dakle, u današnje vreme, merenje volumena leve pretkomore je nezaobilazni parametar u proceni dijastolne funkcije leve komore.

Novija studija, na 400 ispitanika, je objavljena od strane Mayo klinike, a bavila se neinvazivnom procenom prognostičkih parametara post-infarktne remodelovanja leve komore (225). Kruszewski i saradnici su ovom studijom pokazali da parametri dijastolne funkcije, poput indeksa punjenja leve komore $E/E'a > 15$ (HR 6,14 95% CI), deceleracionog vremena ranog E talasa $DT < 150 \text{ ms}$ (HR 3,25 95% CI) i indeks volumena leve pretkomore $LAVIs > 32 \text{ ml/m}^2$ (HR 3,35 95% CI), predstavljaju značajne i nezavisne prediktore post-infarktne remodelovanja LK, u odnosu na NT-proBNP ($p < 0,001$). Ovo istraživanje se potpuno uklapa sa našim rezultatima, gde je samo postojanje dijastolne disfunkcije, kao i dimenzija leve pretkomore, snažan nezavisan prediktor za post-infarktne remodelovanje LK.

U našem istraživanju, sledeći parametri dijastolne funkcije su bili statistički značajni u ispitivanoj vs kontrolnoj grupi: produženo deceleraciono vreme (DT) 188 vs 178 ms, $p = 0,06$; manja kasna srednja dijastolna brzina mitralnog anulusa (A'a) 0,07 vs 0,09 ms, $p = 0,021$ i veći indeks punjenja leve komore (E/E'a) 13,1 vs 9,4 ($p < 0,0001$). Isto važi i za tip dijastolne disfunkcije: restriktivni tip punjenja (RTP) 3,6% vs 0,6%, $p < 0,0001$; tip psuedonormalizacije 34,5% vs 2,6%, $p < 0,0001$; tip usporene relaksacije 56,4% vs 40%, $p < 0,0001$; dok je normalna dijastolna funkcija bila prisutna u značajno manjem procentu u ispitivanoj grupi: 5,5% vs 56,8%, $p < 0,0001$.

Prema univarijantnoj binarnoj logističkoj analizi, postojanje dijastolne disfunkcije na ehokardiografskom pregledu urađenom u prvih 24h nakon pPCI ima uticaj na post-infarktne remodelovanje leve komore (Odds ratio 22,766 (6,813-76,070), $p < 0,0001$), povećavajući rizik 22 puta za nastajanje post-infarktne remodelovanja leve komore.

Drugi po jačini nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanja leve komore je **nalaz dijastolne disfunkcije u prva 24h** (OR=27,655 95% CI, $p < 0,0001$), prema multivarijantnoj regresionoj analizi. Pacijenti sa nalazom dijastolne disfunkcije na ehokardiografskom pregledu tokom prva 24h od pPCI imaju **27 puta veću šansu za post-infarktne remodelovanje leve komore**. Slabiji nezavisni prediktor je dijametar leve pretkomore LA (OR=5,030 95% CI, $p = 0,044$).

Dok su se Holden i Kruszewski (223,225) bavili istraživanjem uticaja NT-proBNPa i dijastolne funkcije na post-infarktne remodelovanje leve komore, Shacham i saradnici su ispitali uticaj C-reaktivnog proteina (6h nakon prijema) i ehokardiografskih dijastolnih parametara na remodelovanje LK (226). Radi se o novijoj studiji, koja je uključila 173 pacijenta <75 godina sa prvim STEMI nakon uspešne pPCI. Na osnovu vrednosti CRPa, ispitanici su podeljeni u 3 grupe: <2,6 mg/l, 2,6–7,9 mg/l i >7,9 mg/l. Između grupa nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti ejskione frakcije, minutnog volumena i indeksa volumena leve pretkomore (*cut-off* 32 ml/m^2). Pacijenti sa većim CRP-om su imali statistički značajno veći stepen dijastolne disfunkcije,

signifikantno veću brzinu ranog E talasa (68 ± 16 cm/s vs 77 ± 19 cm/s vs 76 ± 17 cm/s; $p=0.02$), veći dijastolni pritisak punjenja LK E/E'a (8.9 ± 1.9 vs 9.8 ± 2.8 vs 10.4 ± 3.2 ; $p=0.02$) i veći sistolni pritisak desne komore RVSP (27 ± 6 mmHg vs 30 ± 8 mmHg vs 32 ± 10 mmHg; $p=0.04$). Povišen nivo CRP-a više korelira sa parametrima dijastolne disfunkcije nego normalne vrednosti CRP-a ($p=0.04$). Multivarijantnom analizom, nivo CRP-a na prijemu je nezavisan prediktor dijastolnog punjenja leve komore E/E'a ($p<0,0001$).

Povišen nivo CRP-a u istraživanju Shacham-a i saradnika ukazuje na prisustvo jake pro-inflamatorne aktivacije kod ošamućenog miokarda. Prema Frank-Starling-ovoj krivoj, održavanje udarnog volumena i ejeckione frakcije u akutnoj fazi ishemije se održava na uštrb povećanog pritiska punjenja leve komore.

Interesantno je prokomentarisati da kod Shacham-a nije zabeležen porast indeksa volumena leve pretkomore, jer je ehokardiografski pregled rađen u akutnoj fazi. Povećanje volumena leve pretkomore (LAVIs) je marker prolongiranog povećanog pritiska punjenja leve komore. U našem istraživanju, LAVIs nije bio statistički značajnije povećan u ispitivanoj grupi, dok je dijametar leve pretkomore bio nezavisni prediktor remodelovanja. Ovo se može objasniti, kao i kod Schacham-a, rano urađenim ehokardiografskim pregledom, unutar 24h od prijema. Sa druge strane, nakon 6 meseci, u ispitivanoj grupi smo imali statistički značajnije povećanje indeksa volumena leve pretkomore LAVIs1 ($36,1\pm 11,2$ vs $25,5\pm 6,2$; $p<0,0001$), što ukazuje na hronično dejstvo povećanog end-dijastolnog punjenja leve komore kod pacijenata sa post-infarktним remodelovanjem.

Studijom Shacham-a i Holdon-a, kao i našim istraživanjem, dijastolna disfunkcija, a posebno pritisak punjenja leve komore, izdvajaju se kao nezavisniji progostički faktori nakon akutnog STEMI, u odnosu na sistolne parametre, a posebno ejeckionu frakciju i udarni volumen. Dijastolni pritisak punjenja leve komore predstavlja raniji i senzitivniji parametar funkcionalnog oštećenja LK u odnosu na ejeckionu frakciju.

Već su poznati primeri, ne samo koronarne patologije, već i drugih patoloških stanja miokarda, gde je došlo do razvoja srčane slabosti kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom, iako je bila očuvana sistolna funkcija leve komore (104). U anglosanskoj literaturi, ovo je tzv. velika grupa pacijenata sa srčanom slabosti, a očuvanom ejeckionom frakcijom, engl. "*preserved ejection fraction heart failure*"- PEFHF. Ovom problematikom su se bavile mnoge multicentrične randomizirane studije. Među prvima je TRACE (*Trandolapril Cardiac Evolution*) studija, koja je pokazala da 24% pacijenata sa AIM razviju srčanu slabost i bez sistolne disfunkcije LK (227). Druge studije, poput PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*), I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study*), CHARM-Preserved (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), TOPCAT (*Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist*) i Aldo-DHF (*Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure*), ukazale su na veliki

stepen mortaliteta ove grupe pacijenata, ali i veliki benefit od terapije ACE inhibitorima, angiotenzin II receptor blokatorima i antagonistima aldosterona (228).

Perspektiva ovih istraživanja, koja bi mogla dodatno da poboljša prediktivni značaj ehokardiografije, jeste praćenje dijastolnog punjenja leve komore (E/E'a) tokom „dijastolnog stres testa“. Ovim testom bi se demarkirala grupa pacijenata koja u mirovanju ima znake blage dijastolne disfunkcije ili je uopšte nemaju, a imaju značajno pogoršanje tokom dijastolnog stres testa. Agresivniji tretaman ovih pacijenata bi mogao da smanji incidencu mortaliteta i glavnih neželjenih kardioloških događaja, u prvom redu razvoja srčane slabosti.

Mnoge studije su ukazale da je poremećen mitralni utok, nezavisan faktor u proceni preživljavanja pacijenata sa disfunkcijom LK. Među prvim istraživanjima, Cerisano i saradnici su pokazali da skraćeno deceleraciono vreme (DT) ranog E talasa, merenog PW Doplerom, kao markera restriktivnog tipa punjenja leve komore, predstavlja najsnažniji nezavisni prediktivni faktor post-infarktne remodelovanosti LK kod STEMI bolesnika nakon pPCI ($p=0,02$). Prema ovom istraživanju, *cut-off* vrednost deceleracionog vremena mitralnog ranog E talasa, za restriktivni tip punjenja, jeste manje ili jednako 130 ms (229).

Dini i saradnici su svojom studijom utvrdili da je deceleraciono vreme ranog E talasa (DT) <140 ms, nezavisan faktor srčane slabosti i mortaliteta ($p=0,013$). Vrednost DT <136 ms predviđa šestomesečni mortalitet sa senzitivnošću od 75% i specifičnošću 97%. Istom studijom je utvrđeno da post-infarktna dilatacija leve komore može da nastane i nakon nekomplikovanog IM (127).

Nearchou i saradnici su pratili uticaj dijastolne funkcije i deceleracionog vremena mitralnog ranog E talasa na prognozu bolesnika nakon AIM (230). Ukupno 105 ispitanika je prema vrednosti DT podeljeno u 3 grupe: ≤ 70 ms (10,5%), 70-115 ms (53,3%) i ≥ 115 ms (36,2%). Tokom 44,7 meseci praćenja, srčana slabost je nastala prema grupama u 36% vs 0% vs 16% ispitanika, a smrt u 36% vs 3,6% vs 7,9%. Cox analiza je utvrdila da su nezavisni prediktori loše prognoze DT ≤ 70 ms ($p=0,002$), DT ≥ 115 ms ($p=0,02$), restriktivni tip punjenja ($p=0,003$), infarkt prednjeg zida ($p=0,02$), ejekciona frakcija ($p=0,03$), starosna dob ($p=0,04$). Utvrđen je i značaj terapije ACE inhibitorima u smanjenju mortaliteta i MACE ($p=0,009$). Prema Nearchou i saradnicima, deceleraciono vreme je snažan prognostički prediktor bolesnika sa AIM, i to: DT ≤ 70 ms većeg mortaliteta i srčane slabosti, dok DT ≥ 115 ms samo učestalije srčane slabosti.

U našem istraživanju, dijastolna disfunkcija je bila zastupljena kod 94,5% ispitanika na ehokardiografskom nalazu unutar prva 24h od pPCI, a deceleraciono vreme je bilo statistički značajnije produženo u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu (188 vs 178 ms, $p=0,06$). Ovo se može objasniti činjenicom da je ranim ehokardiografskim pregledom, u ispitivanoj grupi bila manja incidenca restriktivnog tipa punjenja (3,6%) u odnosu na opisane studije. Skraćeno deceleraciono vreme je karakteristika restriktivnog tipa punjenja, prema EAE/AE, DT <160 ms (225). Međutim, na kontrolnom ehokardiografskom pregledu nakon 6 meseci, imali smo statistički značajnu razliku skraćenog deceleracionog vremena ispitivane grupe sa post-infarktne

remodelovanjem, u odnosu na kontrolnu grupu (147 ± 37 vs 174 ± 25 ms, $p < 0,0001$). Na kraju, u ispitivanoj grupi sa remodelovanjem, nakon 6 meseci, restriktivni tip punjenja je bio zastupljen kod 34,5% ispitanika, dok u grupi bez remodelovanja kod svega 0,6% ispitanika ($p < 0,0001$).

Još veće interesovanje u svetskoj literaturi jeste uticaj restriktivnog tipa punjenja (RTP), na prognozu bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

Whalley i saradnici su u MeERGE (*Meta-analysis ResEarch Group in Echocardiography*) studiji ispitivali prognostički uticaj dijastolnog tipa punjenja leve komore kod bolesnika sa AIM (207). Ovom studijom je analizirano 3396 pacijenata tokom 12 prospektivnih studija, a prosečno vreme praćenja je bilo 1060-1072 dana. Ukupna prevalenca ispitanika sa RTP je bila 20%, ali je bila veća (36%) kod bolesnika sa nižom $EF < 39\%$, a najniža (9%) kod bolesnika sa $EF > 53\%$ ($p < 0,0001$). Utvrđeno je da su bolesnici sa RTP imali veću učestalost šećerne bolesti, prethodnih IM, poremećaje metabolizme lipida, veći stepen Killip klase na prijemu, bila je veća incidenca infarkta prednjeg zida, a pacijenti su imali veći volumen LK i nižu ejectionu frakciju. Ukupni mortalitet je zabeležen kod 192 pacijenta sa RTP (29%) i 307 pacijenata bez RTP (11%). RTP je nezavisni prediktor mortaliteta (hazard ratio 2.67 95% CI (2.23-3.20); $p < 0.001$), nezavisno od godina, pola, ejectione frakcije, end-dijastolnog volumena LK i Killip klase. Značajno manje preživljavanje u ovom modelu je bilo kod bolesnika sa dijabetes melitusom, niskom EF, dilatiranom LK i prethodnim infarktima. Dakle, RTP omogućuje da se izdvoji grupa visoko rizičnih bolesnika sa AIM.

Temporelli i saradnici, u GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*) eho-substudiji, kod 572 pacijenta sa akutnim AIM iz originalne GISSI-3 studije, pratili su ehokardiografske parametre sistolne i dijastole funkcije na prijemu, na otpustu i nakon 6 meseci, uz kliničko praćenje od 4 godine (231). Ukupno 26% ispitanika je imalo RTP na prijemu i ta grupa je imala veći EDVI ($p < 0,001$), ESVI ($p < 0,001$), WMSI ($p < 0,01$) i nižu EF ($p < 0,008$), na prijemu i nakon 6 meseci, u odnosu na ne-RTP grupu. Iz grupe sa RTP na prijemu, 38% je zadržalo RTP i ta grupa je nakon 6 meseci imala veću incidencu post-infarktne remodelovanja LK ($p < 0.001$) i nižu EF ($p < 0.009$), u odnosu na grupu sa reverzibilnim RTP. Prema GISSI-3 eho studiji vrednosti WMSI (OR 1,02 95% CI) i EDVI (OR 0,95 95% CI) na prijemu, kao i RTP na otpustu (OR 3,06 95% CI), predstavljaju prediktore post-infarktne remodelovanja LK ($p < 0,001$). Četvorogodišnje preživljavanje je bilo 93% u nerestriktivnoj grupi i 88% u RTP grupi ($p < 0.06$); u reverzibilnoj RTP grupi 93%, a u perzistentnoj RTP po otpustu 79% ($p < 0.0003$). Cox analizom, najjači prediktor mortaliteta kod pacijenata sa AIM je postojanje restriktivnog tipa punjenja na otpustu (RR 2.96 95% CI (1.55–5.21), chi-square 14.88, $p < 0,0001$).

MeERGE studija i GISSI-3 eho studija su pokazale da je restriktivni tip punjenja kod bolesnika sa AIM rani prediktor za post-infarktne remodelovanje, kao i za veći mortalitet u višegodišnjem praćenju (207,231). U našem straživanju RTP na ranom ehokardiografskom pregledu je statistički značajnije bio zastupljen u ispitivanoj grupi, u odnosu na kontrolnu grupu (3,6% vs 0,6%, $p < 0,0001$), a samo postojanje dijastolne disfunkcije na prijemu je veoma snažan

nezavisni prediktor post-infarktne remodelovanja (OR=27,655 95% CI, $p<0,0001$). Nakon 6 meseci, svi ispitanici ispitivane grupe su imali dijastolnu disfunkciju, a odnos po grupama u odnosu na RTP je mnogo veći u korist grupe sa remodelovanjem (34,5% vs 0,6%, $p<0,0001$).

Kod ishemijske kardiomiopatije, procena dijastolne funkcije se može smatrati potencijalno dobrim prediktorom vijabilnosti miokarda i funkcionalnog oporavka nakon revaskularizacije, a nalaz restriktivnog tipa punjenja leve komore kod pacijenata sa akutnim STEMI je svakako prediktor loše prognoze.

Interesantno je istraživanje Sestili i saradnika, koji su proučavali vijabilnost miokarda i dijastolne funkcije kod ispitanika nakon prvog STEMI i uspešne pPCI (232). Uključen je 141 ispitanik, koji su podeljeni na RTP (13%) vs ne-RTP (87%). Nakon 5-9 dana od STEMI, ispitanici su podvrgnuti dobutamin stres ehokardiografskom pregledu radi procene vijabilnog miokarda i kontraktilne rezerve, koja je uočena u 16% RTP vs. 46% ne-RTP ($p<0,03$). Ispitanici sa RTP su imali statistički veći WMSI ($\geq 1,56$; sa incidencom WMSI $\geq 1,75$ u 72%; $p<0,0001$); nižu ejectionu frakciju ($p<0,0001$) i veću učestalost šećerne bolesti (38 vs 13%, $p=0,01$). Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, restriktivni tip punjenja leve komore je snažan nezavisni prediktor nedostatka vijabilnog miokarda i smanjene kontraktilne rezerve nakon uspešne pPCI (OR 12.45 95% CI, $p < 0.001$). Nezavisni negativni prediktori vijabilnosti miokarda nakon pPCI su WMSI ≥ 1.56 (OR 0.35 95% CI, $p < 0.008$) i dijabetes melitus (OR 0.25 95% CI, $p < 0.012$).

Istraživanje Sestili i saradnika je veoma značajno na polju razumevanja i prognoze pacijenata sa akutnim STEMI nakon uspešne reperfuzije pPCI. Naime, može se pretpostaviti da je povećan WMSI (WMSI ≥ 1.56) i postojanja restriktivnog tipa punjenja na prijemu, snažan prognostički znak postojanja avijabilnog miokarda nakon pPCI, dok je povišen WMSI bez RTP znak ošamućenog miokarda, koji se može oporaviti nakon nekoliko nedelja i/ili meseci. Primena savremenih ehokardiografskih metoda je veoma značajno za ranu procenu kontraktilne rezerve i funkcionalnog oporavka nakon akutnog STEMI. Pored pomenute stres ehokardiografije, tu su i nalaz mikrovaskularne opstrukcije kontrastnom ehokardiografijom, procena stepena disinhronije *strain rate* i *speckle tracking* metodom, koje su veoma prediktivne za izdvajanje visoko rizične grupe STEMI bolesnika za post-infarktne remodelovanje. Današnja, a verovatno i buduća težnja je inkorporirati ih u svakodnevnu praksu.

Srčana slabost predstavlja progresivan odgovor remodelovanja leve komore. U post-infarktne remodelovanju, postojanje nefunkcionalnog ožiljka pogoršava već oštećeno punjenje leve komore i povećava neurohumoralnu aktivnost. Medikamentna terapija može da pomogne u preživljavanju, ali ne može da promeni veličinu ožiljnog tkiva. Kardiohirurškom rekonstruktivnom intervencijom (*'surgical ventricular restoration'*) odstranjenja nefunkcionalnog ožiljnog miokarda, može da se smanji volumen leve komore, popravi ejectiona frakcija i poboljša neurohumoralna aktivnost. Dobro petogodišnje preživljavanje je potvrđeno na 5000 evidentiranih bolesnika sa kardiohirurškom rekonstrukcijom leve komore nakon aorto-koronarnog bypass-a, prema Athanasuleas-u i grupi saradnika kohortnog, internacionalnog registra RESTORE

(*Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape*) (223). Stoga, kombinacija medikamentne terapije i kardiohirurške intervencije se preporučuje kod pacijenata sa kasnim post-infarktnim remodelovanjem leve komore i hroničnom srčanom slabošću.

U našem istraživanju, postojanje dijastolne disfunkcije predstavlja izuzetno snažan nezavisan prediktor post-infarktnog remodelovanja. No, često druga stanja mogu da dovedu do razvoja dijastolne disfunkcije, u prvom redu arterijska hipertenzija, koja i sama kao entitet, može da dovede do razvoja remodelovanja leve komore. Sa te strane smo proučavali podatak o prethodnom lečenju arterijske hipertenzije. Između ispitivanih grupa nije bilo statistički značajne razlike prema prethodnom postojanju arterijske hipertenzije (47,3% vs 51,3%, $p=0,258$). Arterijska hipertenzija je statistički značajno uticala na postojanje hipertrofije leve komore, i to kako prema ehokardiografskom parametru debljine zidova (57,5% vs 47,3%; $p=0,028$), tako i prema indeksu mase leve komore (59,3% vs 43,3%; $p=0,021$). Međutim, nije bilo razlike u postojanju hipertrofije leve komore među ispitivanim grupama (56,4% vs 50,3%, $p=0,443$). Takođe, u korelaciji između prethodno lečene arterijske hipertenzije i postojanja dijastolne disfunkcije na prijemu, nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,085$). Šta više, teže oblike dijastolne disfunkcije (tip pseudonormalizacije i restriktivni tip punjenja) je imalo više ispitanika koji nisu prethodno lečeni od arterijske hipertenzije (14,4% vs 10,6%).

Na ovaj način smo izuzeli uticaj prethodno lečene arterijske hipertenzije na postojanje dijastolne disfunkcije u prva 24h nakon akutnog STEMI. Dakle, dijastolna disfunkcija u prva 24h je najznačajnijim delom posledica ishemijske miokarda nakon akutnog STEMI lečenog pPCI, najverovatnije posledica neadekvatne reperfuzije. Postojanje mikrovaskularne opstrukcije ("no reflow" fenomena) nakon pPCI i nalaz dijastolne disfunkcije na prvom ehokardiografskom nalazu su najsnažniji nezavisni rani prediktori za nastanak post-infarktnog remodelovanja leve komore.

U svetskoj literaturi je mali broj radova na ovu temu. Jedno od sličnih istraživanja, predstavlja noviji rad Galiuto i saradnika, koji su istraživali uticaj postojanja hipertrofije leve komore na razvoj post-infarktnog remodelovanja kod ispitanika sa akutnim STEMI (234). Ukupno 56 ispitanika, nakon uspešne pPCI, podeljeni su na osnovu ehokardiografskog nalaza u prva 24h: sa hipertrofijom (32%) i bez hipertrofije LK (68%). Nakon 6 meseci, post-infarktno remodeling se razvio u grupi sa hipertrofijom u 22%, vs 28% bez hipertrofije ($p>0,05$). Samo su end-sistolni i end-dijastolni volumeni bili povećani u grupi sa hipertrofijom ($p<0,05$), dok su ejectiona frakcija i WMSI u obe grupe bili podjednaki ($p>0,05$). Kod ispitanika je urađena i kontrastna ehokardiografija, unutar prva 24h i nakon 6 meseci, i nije bilo razlike između grupa u zbirnom kontrastnom indeksu, kao merilu mikrovaskularnog oštećenja ($p>0,05$).

Studija Galiuto i saradnika je pokazala da hipertrofija leve komore, kod STEMI pacijenata sa uspešnom pPCI, nema uticaja na stepen mikrovaskularnog oštećenja i razvoj post-infarktnog remodelovanja. Isti autor je u AMICI studiji već dokazao favorizujuću primenu kontrastne

ehokardiografije na procenu mikrovaskularnog oštećenja: povećan zbirni kontrastni indeks je snažan nezavisan prediktor post-infarktne remodelovanja (119).

Iz multicentrične VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) studije, koja je obuhvatila 13 zemalja i 99 centara, Verma i saradnici su u ehokardiografskoj substudiji istraživali uticaj indeksa mase miokarda i geometrije leve komore na prognozu pacijenata nakon STEMI (61). Uključeno je 602 ispitanika, a ehokardiografski pregled je rađen od 12h do 10 dana nakon AIM, uz kliničko praćenje tokom 24 meseca. Autori su utvrdili da poremećaj geometrije leve komore povećava 2-4 puta rizik za mortalitet i velike neželjene kardiološke događaje: koncentrični remodeling je bio zastupljen u 18,2% ispitanika (HR 3.0; 95% CI), ekscentrična hipertrofija u 18,6% ispitanika (HR 3.1 95% CI) i koncentrična hipertrofija u 12,6% ispitivane populacije (HR 5.4 95% CI). Grupa sa povećanom masom miokarda i abnormalnom geometrijom je bila udružena sa starijom životnom dobi, ženskom populacijom, nižim klirensom kreatinina, većom incidencom prethodnih IM i šloga, arterijskom hipertenzijom, šećernom bolesti i prethodnim hospitalizacijama zbog srčane slabosti.

U našem istraživanju, na ranom ehokardiografskom pregledu, nije bilo statistički značajne razlike između grupa u indeksu mase leve komore, LVImass ($p=0,443$), relativnoj debljini zida leve komore, RWT ($p=0,219$), kao ni u geometriji leve komore ($p=0,477$). Evidentna je razlika između rezultata VALIANT studije sa jedne strane i Galiuto-vog i našeg istraživanja sa druge. Ovo se može objasniti time, da su u Galiuto-vom i našem istraživanju bili uključeni ispitanici sa prvim, nekomplikovanim STEMI i svi su podvrgnuti pPCI. Osim toga, vreme urađenog ehokardiografskog nalaza je bilo u prvih 24h od nastanka STEMI, dok je pPCI rađena u totalnom ishemijskom vremenu do 12h. U VALIANT ehokardiografsku substudiju su uključeni i ispitanici sa prethodnim IM, revaskularizacijama, hospitalizacijama i drugim KVB, dok je prvi ehokardiografski pregled rađen od 12h do 10 dana nakon pojave STEMI, što je sasvim dovoljan period da se razvije post-infarktna geometrija leve komore, mnogo bolje nego u prva 24h. Takođe, u VALIANT ehokardiografskoj substudiji nisu svi pacijenti lečeni pPCI. Sa druge strane, u Galiuto-vom i našem istraživanju smo uspeli da homogenizujemo grupu, u smislu isključivanja svih prethodnih stanja koje bi mogle da komplikuju tok AIM; totalno ishemijsko vreme je bilo do 12h, prema preporukama ESC/AHA/ACC (14,41), a svi ispitanici su lečeni pPCI. U našem istraživanju smo tako iskristalisali rane prediktore post-infarktne remodelovanja LK, dok je Galiuto sa saradnicima pratio uticaj hipertrofije LK na post-infarktno remodelovanje leve komore.

7. Glavni neželjeni kardiološki događaji

Tokom jednogodišnjeg praćenja našeg istraživanja, ispitivana grupa pacijenata sa prvim STEMI prednjeg zida lečenog pPCI, koja je razvila post-infarktno remodelovanje je imala statistički značajno veću incidencu glavnih neželjenih kardioloških događaja (MACE), u odnosu

na kontrolnu grupu: rehospitalizacija iz bilo kog razloga, 61,8% vs 22,6% ($p<0,0001$); rekoronarografija, 45,5% vs 18,1% ($p<0,0001$); rehospitalizacija zbog srčane slabosti, 40% vs 2,6% ($p<0,0001$); revaskularizacija invazivnom metodom putem PCI i/ili implantacije stenta, 30,9% vs 11% ($p=0,001$) i reinfarkta miokarda, 20% vs 7,1% ($p=0,007$). Svega 2 pacijenta iz kontrolne grupe (1,3%) i 3 pacijenta iz ispitivane grupe (5,5%) su imali kardiohiruršku revaskularizaciju miokarda. Ukupna stopa mortaliteta tokom jednogodišnjeg praćenja ispitanika sa prvim STEMI prednjeg zida lečenih pPCI je bila 1,4%, a u ispitivanoj grupi sa post-infarktним remodelovanjem leve komore 5,5%.

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom je utvrđen uticaj post-infarkt­nog remodelovanja leve komore na MACE: za rehospitalizacije iz bilo kog kardiološkog razloga je povećavan rizik oko pet puta (OR 5,551 (2,865-40,757), $p<0,0001$); za reinfarkte miokarda oko tri puta (OR 3,273 (1,329-8,060), $p=0,010$); za rekoronarografije oko četiri puta (OR 3,780 (1,934-7,388), $p<0,0001$); ponovne revaskularizacije miokarda invazivnom metodom za tri puta (OR 3,632 (1,695-7,782), $p=0,001$); dok kod post-infarkt­nog remodelovanja leve komore povećava se rizik za rehospitalizacije zbog srčane slabosti za čak 25 puta (OR 25,167 (8,130-77,905), $p<0,0001$).

Veliki je broj studija i istraživanja koji su se bavili uticajem post-infarkt­nog remodelovanja leve komore na mortalitet i glavne neželjene kardiološke događaje, tzv. MACE ("*Major Adverse Cardiovascular Events*"). Neke smo već pomenuli u dosadašnjoj diskusiji, u okviru praćenja prediktora za post-infarkt­no remodelovanje leve komore.

Bolognese i saradnici su kod 352 ispitanika nakon uspešne pPCI, u periodu praćenja od 61 ± 14 meseci, utvrdili značajno veću incidencu mortaliteta ($p<0,0001$) i MACE ($p=0,025$) u grupi sa post-infarkt­nim remodelovanjem leve komore (117).

Morishima sa saradnicima je kod 120 ispitanika nakon pPCI izdvojio grupu sa "*no reflow*" fenomenom, koja je u većem procentu razvila post-infarkt­ni remodeling, a predstavljala je nezavisni prediktor dugogodišnjeg mortaliteta (RR 5.25, 95% CI (1,85-14,9), $p=0,002$) i neželjenih događaja, MACE (RR 3.71, 95% CI (1,79-7,69); $p=0,0004$) tokom $5,8\pm 1,2$ godine praćenja (176).

Multicentrična, randomizirana HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularisation and Stents in Acute Myocardial Infarction*) studija, kod 3602 STEMI bolesnika, pokazala je udruženost teške disfunkcije leve komore u okviru post-infarkt­nog remodelovanja i veće incidence ukupnih neželjenih događaja (27.1 vs. 14.2%, $p<0,0001$), glavnih neželjenih kardioloških događaja (20.7 vs. 9.5%, $p<0,0001$), mortaliteta (10.6 vs. 1.2%, $p<0,0001$), kao i velikih krvarenja nakon nekoronarnog arterijskog bypass-a (12.5 vs. 6.6%, $p=0,001$), tokom jednogodišnjeg praćenja (194).

Slične rezultate je imala i CADILLAC studija, koja je kod 1620 ispitanika, pokazala da je teška disfunkcija LK udružena sa većim jednomesečnim (6,3 vs 0,9%, $p=0,001$) i jednogodišnjim (11 vs 2,8%, $p<0,0001$) mortalitetom (187).

Kod 767 STEMI bolesnika nakon uspešne pPCI, u prosečnom periodu praćenja od 40 meseci, Moller i saradnici (213) su utvrdili da su EF ($p < 0.0001$) i WMSI ($p < 0.0001$), u okviru post-infarktne dilatacije, snažni prediktori mortaliteta. Cox analizom, WMSI je najjači nezavisni prediktor mortaliteta nakon pPCI (HR 1.15 95% CI; $p < 0.0001$), kao i rehospitalizacija zbog srčane slabosti (HR 1.21 95% CI; $p = 0.002$).

Pomenuta VALIANT (*VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*) studija, kod 602 ispitanika nakon AIM, utvrdila je da poremećaj geometrije leve komore povećava 2-4 puta rizik za mortalitet i glavne neželjene kardiološke događaje (61).

U najskorije objavljenoj multicentričnoj studiji, koja je obuhvatila 9 studija na 631 pacijenata i dodatnih 7 studija na 2132 ispitanika, Hamirani i saradnici su magnetnom rezonancom ispitivali uticaj mikrovaskularne opstrukcije (236). Našli su pozitivnu korelaciju MVO sa post-infarktним remodelovanjem i svim glavnim neželjenim kardiološkim događajima (OR 8,74 95% CI, $p < 0,0001$).

Po pitanju mortaliteta, naši rezultati odgovaraju rezultatima Fertina i saradnika (118). U multicentričnoj REVE-2 studiji, u sličnoj populaciji ispitanika, 246 bolesnika sa prvim STEMI prednjeg zida nakon pPCI, svega 3 pacijenta je umrlo (1,2%), a jedan je bio podvrgnut transplantaciji srca (363).

Bauters i saradnici su obuhvatili rezultate REVE i REVE-2 studije, prateći jednogodišnji oporavak 512 pacijenata nakon prvog STEMI prednjeg zida lečenih pPCI (236). Remodelovanje se razvilo nakon godinu dana u REVE studiji kod 19% ispitanika, dok u REVE-2 studiji kod 23% ispitanika ($p < 0,0001$). U obe studije, ispitanici sa remodelovanjem LK su imali veću incidencu rehospitalizacija zbog srčane slabosti (REVE: 6.8% vs 18.5%, $p = 0.05$; REVE-2: 32.1% vs 5.1%, $p = 0.001$).

Prema Parodi i saradnicima, od 226 pacijenata sa akutnim STEMI i uspešnom pPCI, post-infarktno remodelovanje se razvilo u 36% ispitanika ($p < 0,0001$), a petogodišnji mortalitet u ovoj grupi je bio značajno veći: 18% vs 8%, $p = 0.024$ (237).

Sva opisana istraživanja, uključujući i naše istraživanje, ukazuju da pacijenti sa post-infarktним remodelovanjem predstavljaju visoko rizičnu grupu za sve glavne neželjene kardiološke događaje (MACE) i ukupni mortalitet.

VII ZAKLJUČCI

Kod bolesnika sa prvim akutnim ST-eleviranim infarktom miokarda prednjeg zida, lečenih primenom primarne perkutane koronarne intervencije:

1. Postojanje mikrovaskularne opstrukcije ("*no reflow*" fenomena) nakon primarne perkutane koronarne intervencije je najsnažniji nezavisni rani prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore.
2. Nalaz dijastolne disfunkcije na ranom ehokardiografskom pregledu je snažan nezavisan rani prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore. Prediktivni uticaj dijastolne disfunkcije je nezavisan od prethodno lečene arterijske hipertenzije.
3. Nalaz srčane slabosti na prijemu (Killip klasa 2-4) je značajan nezavisan rani prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore.
4. Zbirni indeks zidne pokretljivosti ("*Wall Motion Score Index*"-WMSI) veći ili jednak 2 na ranom ehokardiografskom pregledu je snažan prediktor za post-infarktno remodelovanje leve komore. Nalaz $WMSI \geq 2$ i nalaz dijastolne disfunkcije restriktivnog tipa punjenja, na ranom ehokardiografskom pregledu, može da ukaže na postojanje avijabilnog miokarda i nakon uspešne reperfuzije primarnom angioplastikom.
5. Uvećan dijametar leve pretkomore i snižen indeks udarnog volumena leve komore na ranom ehokardiografskom pregledu su nezavisni rani prediktori post-infarktnog remodelovanja leve komore.
6. Neadekvatna rezolucija ST-segmenta je prediktor post-infarktnog remodelovanja leve komore.
7. Nalaz proksimalne lezije, TIMI protok 0 pre intrevencije i TIMI protok manji od 3 nakon intervencije, stepen miokardnog tkivnog ispiranja ("*blush grade*") manji od 3, potreba za primenom glikoproteinskih IIb/IIIa inhibitora su angiološki rani prediktori za nastajanje post-infarktnog remodelovanja leve komore.

8. Ejekciona frakcija manja od 45%; povećan end-sistolni dijametar (veći od 3,4 cm), povećan end-sistolni volumen leve komore (veći od 65 ml), povećan indeks volumena leve pretkomore (veći od 26 ml/m²); poremećaj parametara hemodinamske funkcije leve komore (udaranog volumena manjeg od 4, a srčanog indeksa manjeg od 2); kao i nalaz umerene ili teške mitralne i trikuspidalne regurgitacije su ehokardiografski rani prediktori za nastajanje post-infarktnog remodelovanja leve komore.
9. Totalno ishemijsko vreme (rano ili kasno) za pacijente sa prvim akutnim ST-eleviranim infarktom miokarda prednjeg zida, koji se leče primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, nema uticaja na nastanak post-infarktnog remodelovanja leve komore.
10. Kod pacijenata sa post-infarktnim remodelovanjem leve komore, mortalitet i glavni neželjeni kardiološki događaji, u periodu od godinu dana, značajno su češći, nego kod ostalih pacijenata nakon ST-eleviranog infarkta miokarda prednjeg zida lečenih primarnom angioplastikom.

VIII LITERATURA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Fact sheet N° 317, Sept 2011.
2. WHO Fact sheet N°310, updated June 2011.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *Lancet* 2014;385:117-171.
4. McManus DD, Gore J, Yarzelski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40-47.
5. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji, 2014. Institut za javno zdravlje republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, <http://www.batut.org.rs>.
6. Southern Cross Healthcare Group "Coronary heart disease - causes, symptoms, prevention". Retrieved 15 September 2013.
7. Kivimäki M, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;380(9852):1491-7.
8. Faxon DP, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of AHA. *Circulation* 2004;109 (21):2595-2604.
9. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1207-16.
10. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2011;124(7):779-88.
11. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157 (1):111.
12. Erbel R, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(17):1397-406.
13. Ferrante G, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinico-pathological study. *Circulation* 2010;122(24):2505-13.
14. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens AP, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1517-27.
15. Ingrid E. Dumitriu et al. High Levels of Costimulatory Receptors OX40 and 4-1BB Characterize CD4⁺CD28^{null} T Cells in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ Res* 2013;112:118-147.
16. Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology. *The ARIC Study. Atherosclerosis* 2011;216(1):151-156.
17. Amsterdam EA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2014;130:344-426.
18. Thygesen K, et al. Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
19. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:78-140.
20. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
21. Becker RC, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6):776-814.
22. Gaziano JM, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Saunders; 2007:chap 45.
23. Rott D, et al. Usefulness of the Killip classification for early risk stratification of patients with acute myocardial infarction in the 1990s compared with those treated in the 1980s. *Am J Cardiol* 1997;80(7):859-64.

24. Gierlotka M, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501–508.
25. Reinstadler SJ, Baum A, Rommel KP, Eitel C, Desch S, et al. ST-segment depression resolution predicts infarct size and reperfusion injury in ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2015;101(22):1819–25.
26. Piérard L A, Lancellotti P. Determinants of persistent negative T waves and early versus late T wave normalisation after acute myocardial infarction. *Heart* 2005;91:1008–1012.
27. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;108:782–788.
28. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754–2762.
29. Lee-Lewandrowski E, et al. Evaluation of First-Draw Whole Blood, Point-of-Care Cardiac Markers in the Context of the Universal Definition of Myocardial Infarction: A Comparison of a Multimarker Panel to Troponin Alone and to Testing in the Central Laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(4):459–63.
30. Ryan RJ, Lindsell CJ, Hollander JE, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. *Ann Emerg Med* 2009;53(3):321–8.
31. Anderson, et al. ACCF/AHA UA/NSTEMI Guideline Revision. *J AM COLL CARDIOL* 2011;57(19):215–367.
32. Nichols JH, et al. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin Chim Acta* 2007;379(1-2):14–30.
33. Apple FS, et al. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2009;55(1):93–100.
34. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, deMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:272–283.
35. Stillman AE, et al. North American Society of Cardiovascular Imaging; European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:7–24.
36. Taegtmeier H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time. *J Nucl Med* 2010;51:80–87.
37. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1–16.
38. Toth G, DeBruyne B, et al. Fractional flowreserve-guided vs. angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013;128(13):1405–1411.
39. Chughtai H, Ratner D, et al. Prehospital delay and its impact on time to treatment in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2011;29(4):396–400.
40. Terkelsen CJ, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763–771.
41. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, et al. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851–2856.
42. Miedema MD, et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(15):1636–1644.
43. Maznyczka A, Sen S, Cook C, Francis DP. The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade-implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart* 2015;2(1):178.
44. Conti CR, Bavry AA, Petersen J. Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:435–41.
45. Bax M, et al. Short and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:534–41.
46. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–788.
47. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
48. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118–23.
49. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716–22.

50. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty vs. standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371(9612):559–568.
51. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty vs. ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):102–110.
52. Fernandez-Aviles F, et al Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis vs. ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045–1053.
53. Le May MR, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention vs. thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):417–424.
54. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):503–11.
55. Montalescot G, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON TIMI 38 trial). *Lancet* 2009;373:723–731.
56. Wallentin L, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. (PLATO trial). *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
57. Stone GW, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
58. Silvain J, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:553.
59. Pedrazzini G, et al. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: Findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)–3 trial. *AHeart J* 2008;155(2):388–394.
60. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan captopril on mortality morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–760.
61. Verma A, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction) echocardiographic substudy. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:582–91.
62. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
63. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I., et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295(13):1556–1565.
64. Poole-Wilson PA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial). *Lancet* 2004;364:849–857.
65. Pitt B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. (EPHESUS trial). *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
66. Perk J, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of EACPR. *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
67. Mehta SR, et al Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7). *Lancet* 2010;376:1233–1243.
68. Mauri L, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371:2155–2166.
69. Camm AJ, Kirchhof P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: ESC Task Force for the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369.
70. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103:683–685.
71. Goldberg RJ, et al. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:1211–1219.
72. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T ed. Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2005.

73. Lancellotti P, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;6:119.
74. *Atlas Of Echocardiography*, ed S.D. Solomon 2nd Edition, Springer 2010:25-55.
75. Lang, Roberto M, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography* 2015;28:1-39.
76. Jeetley P, et al. Coronary Artery Disease: Assessing Regional Wall Motion: in *Echocardiography Eds: P Nihoyannopoulos*, Springer-Verlag 2010;Chap.15: 313-324.
77. Weyman, et al. Year in Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1558-67.
78. Ascione L, et al. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1019-23.
79. Alam M, et al. Detection of abnormal left ventricular function by Doppler tissue imaging in patients with a first myocardial infarction and showing normal function assessed by conventional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2007, 8(1):37–41.
80. Antoni ML, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31(13):1640–1647.
81. Leung DY, Ng AC. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ* 2010; 19(3):161–174.
82. Hung CL, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(22):1812–1822.
83. Nagueh SF, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:16.
84. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, et al. Diastolic dysfunction. Can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543–9.
85. Firstenberg MS, et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol* 2001;90:299–307.
86. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart* 2003;89:231–8.
87. Hillis GS, et al. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:450–456.
88. Aurigemma P. Diastolic Heart Failure – A Common Lethal Condition by Any Name. *N Engl J Med* 2006;3 (355): 308-310.
89. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al.: Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966–1973.
90. Kenchaiah S, Pfeffer MA, et al. Effect of antecedent systemic hypertension on subsequent left ventricular dilation after acute myocardial infarction (from the Survival and Ventricular Enlargement trial). *Am J Cardiol* 2004;94:1–8.
91. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Circulation* 2004;110:1572–1578.
92. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al.: Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207–2212.
93. Redfield MM, et al. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202.
94. Lang RM, et al. Task Force on Chamber Quantification; ACCE/AHA/EAE/ESC. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
95. Gibson CM, et al. ACC/AHA Task Force Classification of Lesion Complexity Following Fibrinolytic Administration with Mortality in ST Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2004;109:3096-3105.
96. TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985;312:932-36.
97. Gibson CM, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality following thrombolytic administration. *Circulation* 2000;101:125–130.
98. Niccoli N, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281–92.
99. Resnic FS, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42-46.

100. Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2368–74.
101. Vlaar PJ, Svilaas T, 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;371:1915–1920.
102. Burzotta F, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute STEMI: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193–2203.
103. Bavry AA, Kumbhani DJ, et al. 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.
104. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:147.
105. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
106. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2011;4:98–9108.
107. Konstam MA. Natriuretic peptides and cardiovascular events: more than a stretch. *JAMA* 2007;297:212–4.
108. Olivetti G, et al. Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1990;67:23–34.
109. Nakamura R, et al. Probucol attenuates left ventricular dysfunction and remodeling in tachycardia-induced heart failure: roles of oxidative stress and inflammation. *Circulation* 2002;106:362–367.
110. Gill PS, Wilcox CS. NADPH oxidases in the kidney. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:1597–1607.
111. Choi KM, et al. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001;104:1101–1107.
112. Muraru D, Badano L, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:618–628.
113. Ha J W, et al. Triphasic mitral inflow velocity with mid-diastolic flow; the presence of mid-diastolic mitral annular velocity indicates advanced diastolic dysfunction. *E Jour Echocardiog* 2006;1:16-21.
114. Leite-Moreira F, et al. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; 92:712-718.
115. Ommen SR, et al. A circular Approach to assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography. *Heart* 2003;89.
116. Jung R. Evaluacija rezultata lečenja obolelih od infarkta miokarda u jedinici kardiološke intenzivne nege na osnovu stratifikacije njihovog stanja pri prijemu. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 2001.
117. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121-1126.
118. Fertin M, et al. Usefulness of Serial Assessment of B-Type Natriuretic Peptide, Troponin I, and C-Reactive Protein to Predict Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction (from the REVE-2 Study). *Am J Cardiol* 2010;106:1410-1416.
119. Galiuto L, et al. The Extent of Microvascular Damage During Myocardial Contrast Echocardiography Is Superior to Other Known Indexes of Post-Infarct Reperfusion in Predicting Left Ventricular Remodeling Results of the Multicenter AMICI Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):552-9.
120. Mozaffarian D. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:29-322.
121. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
122. Devlin G, Gore JM, et al. GRACE Investigators. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;29:1275-82.
123. Alexander KP, Newby LK, Armstrong P, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly. Part II. ST-segment-elevation myocardial

- infarction. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
124. Yusuf S, Hawkins S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937.
 125. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164:1422.
 126. Solomon SD, Sutton MSJ, Lamas GA, et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:1251-1255.
 127. Dini FL, et al. Left ventricular size and function in patients with noninsulin-dependent diabetes and postinfarction total or subtotal coronary occlusions. *Angiology* 1998;49:967-973.
 128. Larsen GK, et al. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *JAMA* 2013;173(13):1261.
 129. Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
 130. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891.
 131. Pavlović K. Promene sistolne i rane dijastolne funkcije leve komore u hipertenzivnih osoba i njihova zavisnost od terapije. Novi Sad, Medicinski fakultet 1993; Doktorska disertacija.
 132. Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. the HOPE Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145.
 133. Fox KM, et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: the EUROPA study. *Lancet* 2003;362:782.
 134. Nissen SE, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217.
 135. Giannuzzi P, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico GISSI-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001;141:131-138.
 136. Dargie H, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: CAPRICORN trial. *Lancet* 2001;357:1385.
 137. Fosbol EL, Seibaek M, Brendorp B, et al. Longterm prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure or myocardial infarction: The DIAMOND study. *Int J Cardiol* 2010;140:279-286.
 138. Parodi G, et al. Heart rate as an independent prognostic risk factor in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2010;211:255-259.
 139. Joyce E, et al. Association between discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2013;99:556-561.
 140. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): A subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-821.
 141. Jung R, Ivanović V, Potić Z, Panić G, Petrović M, Pavlović K, Čemerlić-Adić N, Baškot B. "Jung" variable as predictor of mortality in patients with pulmonary edema. *Vojnosanit Pregl* 2013;70:830-5.
 142. Fresco C, Avanzini F, Bosi S, et al. Prognostic value of a history of hypertension in 11,483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Hypertens* 1996;14:743-750.
 143. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Impact of hypertension on clinical outcome in STEMI patients undergoing primary angioplasty with BMS or DES. *Int J Cardiol* 2014;175:50-54.
 144. Abrignani MG, Dominguez LJ, Biondo G, et al. In-hospital complications of acute myocardial infarction in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2005;18:165-170.
 145. Erne P, Radovanovic D, Schoenenberger AW, et al. Impact of hypertension on the outcome of patients admitted with acute coronary syndrome. *J Hypertens* 2015;33:860-867.
 146. Chin CT, Chen AY, Wang TY, et al. Risk adjustment for in-hospital mortality of contemporary patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry-get with the guidelines (GWTG) acute myocardial infarction mortality model and risk score. *Am Heart J* 2011;161:113.

147. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(4):287.
148. Hasdai D, et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade and Outcome of Cardiogenic Shock Complicating Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):685–92.
149. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006;151(3):654–60.
150. El-Menyar A, Zubaid M, Al Mahmeed W. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from multicentre registry. *Am J Emerg Med* 2010;2:34–83.
151. Mello, et al. Validation of the Killip–Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2):107–117.
152. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779–788.
153. Udelson JE, Pearte CA, Kimmelstiel CD, Kruk M, et al. The Occluded Artery Trial (OAT) Viability Ancillary Study (OAT-NUC): influence of infarct zone viability on left ventricular remodeling after percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone. *Am Heart J*. 2011;161(3):611–21.
154. Brodie BR, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1312–19.
155. Miura H, et al. Limitation of infarct size and ventricular remodeling in patients with completely reperfused anterior acute myocardial infarction – the potential role of ischemia time. *Clin Cardiol* 2002;25:566–71.
156. Stone GW, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346(13):957–966.
157. Bonnefoy E, Steg PG, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598–1606.
158. Armstrong PW, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. STREAM trial. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–1387.
159. Miedema MD, et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(15):1636–1644.
160. Herrin J, et al. National performance on door-in to door-out time among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2011;171(21): 1879–1886.
161. Department of Health (2008). Healthy Weight, Healthy Lives: A cross-government strategy for England. "Treatment of Heart Attack National Guidance: Final Report of the National Infarct Angioplasty Project (NIAP)", http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_082378.
162. Head SJ, et al. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2012;5(6):618–625.
163. Van Der Werff. In TIME-II: more than a study on lanoteplase. *E Heart J* 2000;21(24):1996–7.
164. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110(21):506–10.
165. Van der Zwaan HB, Stoel MG, Roos-Hesselink JW, Veen G, et al. Early versus late ST-segment resolution and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Netherl Heart J* 2010;18(9):416–422.
166. Baine KR. Is the outcomes of early ST-segment resolution after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction always favorable? *J Electrocardiol* 2005;38:354–60.
167. Masci, et al. Clinical Value of CMR-Derived Myocardial Salvage. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:45–51.
168. Galiuto L, Barchetta S, et al. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:1376–1380.
169. Manes C, Pfeffer M A, Rutherford J D, et al. Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction. *Am J Med* 2003;114:99–105.
170. Bodi V, Sanchis J, Llacer A. ST-segment elevation on Q leads at rest and during exercise: relation with myocardial viability and left ventricular remodeling within the first 6 months after infarction. *Am Heart J* 1999;137:1107–1115.
171. Newby LK, Storrow AB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103(14):1832–7.

172. Ohman EM, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(18):1333-41.
173. Ramjane K, et al. The Diagnosis and Treatment of the No-Reflow Phenomenon in Patients with Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Exper & Clinic Cardiol* 2008:121-8.
174. Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001;104:1229-35.
175. Porto I, et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur Heart J* 2012;33:2928-2938.
176. Morishima I, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1202-1209.
177. Bogaert J, Kalantzi M, et al. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007;17:2572-2580.
178. Hamdan A, et al. Impact of Myocardial Blush on Left Ventricular Remodeling After First Anterior Myocardial Infarction Treated Successfully with Primary Coronary Intervention. *IMAJ* 2010;12:211-215.
179. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004;110(3):278-84.
180. Karha J, et al; TIMI Study Group. Evaluation of the association of proximal culprit artery lesion location with clinical outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:913-918.
181. Hochman JS, Phillips WJ, Ruggieri D, Ryan SF. The distribution of atherosclerotic lesions in the coronary arterial tree: relation to cardiac risk factors. *Am Heart J* 1988;116:1217-1222.
182. Petroio et al. Left ventricular remodeling after primary PCI in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J* 2005;150:1015.e1-.e9.
183. Van't Hof AW, Ten Berg J, et al. Pre-hospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-546.
184. De Luca G, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:2361-2370.
185. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004;147:457-62.
186. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923-931.
187. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, et al. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003;108:1316-23.
188. Montalescot G, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
189. Navarese EP, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1902-1915.
190. Peters RJ, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324-31.
191. Cantor WJ, Fitchett D, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360(26):2705-2718.
192. Sanchez PL, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:297-307.
193. Fernandez-Aviles F, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949-960.

194. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. Prognostic impact of staged vs. "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(7):704–711.
195. Politi L, Sgura F, et al. A randomised trial of target-vessel vs. multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during longterm follow-up. *Heart* 2010;96(9):662–667.
196. Wald DS, et al. Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 369:1115-1123
197. Hamon M, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of ESC. *Euro Intervention* 2013;8(11):1242–1251.
198. Hofma SH, et al. Second-generation everolimus-eluting stents vs. first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):381–387.
199. Sabate M, et al. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9852):1482–1490.
200. Moreno R, et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis. Results From a Pooled Analysis Including 10 Randomized Studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:954-9.
201. Lagerqvist B, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. TASTE trial. *N Engl J Med* 2013;369(17):1587–1597.
202. Jolly SS, et al. TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372:1389–1398.
203. Stone GW, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307(17):1817-26
204. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
205. White HD, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 2007;76:44-51.
206. Westaby S. Non-transplant surgery for heart failure. *Heart* 2000;83:603-610.
207. Whalley GA, Moller JE, Dini FL, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis. *Circulation* 2008;117:2591-8.
208. Lewis EF, et al. Predictors of Late Development of Heart Failure in Stable Survivors of Myocardial Infarction. The CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1446–53.
209. Hallen J, et al. Cardiac troponin I for the prediction of functional recovery and left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention for STEMI. *Heart* 2010;96(23):1892-7.
210. Gaudron P, et al. Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation* 1993;87:755-763.
211. Rimmelink M, et al. Improved long-term LV hemodynamics after primary percutaneous coronary intervention for anterior ST-elevation myocardial infarction. 2009. Chap 11. *uvapub*:69706.
212. Baron T. Usefulness of traditional echocardiographic parameters in assessment of left ventricular function in patients with normal ejection fraction early after acute myocardial infarction: results from a large consecutive cohort. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2015;Jul 2.pii: jev1. *PubMED* 26139362.
213. Moller JE, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006,151(2):419–425.
214. Antoni ML, Mollema MA, et al. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction *Eur Heart J* 2010;31:2006–2013.
215. Salehi MD., et al. Left Ventricular Wall Motion Score Index as an Early Predictor of Hemodynamic State after Myocardial Infarction. *Iran Heart J* 2007;8 (2):16-21.
216. Lebeau R, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction using the wall motion score index in cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:91-98.
217. Rosendahl L, Blomstrand P, Brudin L, et al. Longitudinal peak strain detects a smaller risk area than visual assessment of wall motion in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:2.
218. Giannuzzi P, Temporelli PL, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study. *Arch Intern Med* 2008;168:2194–2204.
219. Sakaguchi E, et al. Prognostic value of left atrial volume index in patients with first myocardial infarction. *E Heart J* 2011;12:440-444.

220. Naseem M, et al. Left atrial volume index as a predictor of left ventricular remodeling in patients with anterior STEMI treated with primary PCI. *EGJ* 2015;5:001.
221. Kyhl K, et al. Predictors and prognostic value of left atrial remodelling after acute myocardial infarction. *Open Heart* 2015;2:223.
222. Lonborg JT, et al. Left atrial volume and function in patients following ST elevation myocardial infarction and the association with clinical outcome: a cardiovascular magnetic resonance study. *E Heart J-Card Imag* 2013;14:118-127.
223. Haldon L, et al. NT-proBNP y variables ecocardiograficas en el infarto con elevacion del ST tratado con angioplastia primaria: relacion entre ambos y utilidad como predictores de remodelado ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1019-27.
224. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
225. Kruszewski K, Scott AE, Barclay JL, Small GR, Croal BL, Moller JE, et al. Noninvasive assessment of left ventricular filling pressure after acute myocardial infarction: a prospective study of the relative prognostic utility of clinical assessment echocardiography, and B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2010;159:47-54.
226. Shacham Y, et al. Association between C-reactive protein level and echocardiography assessed left ventricular function in first ST-segment elevation myocardial infarction patients who underwent primary coronary intervention. *J of Card* 2014;61:402-408.
227. Køber L, et al. Mortality Results of the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2s1):400.
228. Oghlakian GO, et al. Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Have We Been Pursuing the Wrong Paradigm? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(6):531-539.
229. Cerisano G, et al.: Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in reperfused anterior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1973;32:8-16.
230. Nearchou SN, et al. The Clinical Value of Mitral A-Wave Deceleration Time in the Prediction of a Long-Term Adverse Outcome in Patients with Myocardial Infarction. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:15-22.
231. Temporelli PL, et al. Doppler derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1646-53.
232. Sestili A, Coletta C, Manno V, Perna S, et al. Restrictive mitral inflow pattern is a strong independent predictor of lack of viable myocardium after a first acute myocardial infarction. *Eur J Echoc* 2007;8:332-340.
233. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al. for the RESTORE group. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1439-45.
234. Galiuto L, Gabriele FA, Lanza G, et al. Influence of left ventricular hypertrophy on microvascular dysfunction and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(8):677-82.
235. Hamirani YS, et al. Effects of Microvascular Obstruction in Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;7(9):940-952.
236. Bauters C, Fertin M, et al. Late recovery in left ventricular systolic function after discharge of patients with a first anterior myocardial infarction. *Arch of Cardio Dis* 2010;103:538-545.
237. Parodi, G., Antoniucci, D. Left ventricular remodeling after primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010;160:11-15.

IX PRILOZIPrilog 1: LISTA SKRAĆENICA

KVB	- kardiovaskularne bolesti
IBS	- ishemijska bolest srca
ESC	- (" <i>European Society of Cardiology</i> ")- Evropsko udruženje kardiologa
ACC/AHA	- (" <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> ") - Američko udruženje kardiologa
AKS	- akutni koronarni sindrom
STEMI	- ST-elevirani infarkt miokarda
NSTEMI	- ne-ST elevirani infarkt miokarda
pPCI	- primarna perkutana koronarna intervencija (primarna angioplastika)
APNS	- nestabilna angina pektoris
AIM	- akutni infarkt miokarda
EKG	- elektrokardiogram
LDL	- lipoproteini male gustine
HDL	- lipoproteini visoke gustine
GP IIb/IIIa	- glikoproteini IIb/IIIa
ACCF/AHA	- (" <i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</i> ")- Fondacija Američkog udruženja kardiologa
WHF	- (" <i>World Health Federation</i> ")- Svetska zdravstvena organizacija
CK	- kreatin-fosfokinaza
CK-MB	- mioglobinska frakcija kreatin-fosfokinaze
cTn	- srčani toponin
(hs) CRP	- (visoko senzitivni) C-reaktivni protein
SPECT	- perfuziona scintigrafija miokarda
MRI/MRA	- magnetna rezonanca (nativna/angiografija)
FMC	- (" <i>First Medical Contact</i> ")- prvi kontakt sa zdravstvenom službom
DTB	- (" <i>door to ballon time</i> ")- vreme od ulaska u bolnicu do momenta otvaranja infarktne lezije
TIV	- (" <i>total ischaemic time</i> ") - totalno ishemijsko vreme
FMCTB	- (" <i>First Medical Contact To Balloon</i> ")- vreme od FMC do ulaska žicom/balonom u infarktnu leziju
SHMP	- služba hitne medicinske pomoći

LK	-	leva komora
BMS	-	("Bare-metal stents")- metalni stentovi
DES	-	("Drug-eluting stents")-lekom obloženi stentovi
TIMI	-	tromboliza u infarktu miokarda
NT- proBNP	-	N-terminalni moždani natriuretski peptid
DAT	-	dvojna antiagregaciona terapija
ACE	-	angiotenzin-konvertujući enzim inhibitori
ARB	-	angiotenzin-receptor blokatori
WMSI	-	("Wall Motion Score Index")- zbirni indeks zidne pokretljivosti
HTA	-	arterijska hipertenzija
DM	-	dijabetes melitus
EDVLV	-	end-dijastolni volumen leve komore
EDVLVI	-	indeksirani end-dijastolni volumen leve komore (EDVLV/BSA)
LAVs	-	volumen leve pretkomore u sistoli
LAVIs	-	indeksirani volumen leve pretkomore u sistoli (LAVs/BSA)
PW	-	("Pulse Wave") – pulsni Dopler
EF	-	ejekciona frakcija
SV	-	("Stroke Volume")-udarni srčani volumen
CO	-	("Cardiac Output")- minutni volumen
CI	-	("Cardiac Index")- srčani indeks
RWT	-	("Relative Wall Thickness")- relativna debljina zida
CW	-	("Cardiac Work")- srčani rad
LVSW	-	("Left Ventricle Systolic Work")- udarni rad leve komore
SVR	-	sistemska vaskularna rezistenca
LVI mass	-	indeks mase leve komore
CW	-	kontinuirani Dopler
TDI	-	metoda Tkivnog Doplera
PCW	-	("pulmonary capillary wedge pressure")-plućni kapilarni pritisak
DT	-	deceleraciono vreme
E	-	brzina brzog, ranog punjenja leve komore
A	-	brzina kasnog, pretkomorskog punjenja leve komore
E's, E'l	-	rana dijastolna brzina septalnog i lateralnog mitralnog anulusa

A's, A'l	- rana dijastolna brzina septalnog i lateralnog mitralnog anulusa
E'a, A'a	- prosečna vrednost rane i kasne dijastolne anularne brzine mitralnog anulusa
EAE	- (<i>"European Association of Echocardiography"</i>)- Evropsko ehokardiografsko udruženje
AAE	- (<i>"American Association of Echocardiography"</i>)- Američko ehokardiografsko udruženje
RTP	- restriktivni tip punjenja leve komore
TMPG	- (<i>"TIMI Myocardial Perfusion Grade"</i>)-TIMI stepen perfuzije miokarda
RIA	- prednja silazna koronarna arterija
MVO	- mikrovaskularna opstrukcija
MACE	- (<i>"Major Adverse Cardiac Events"</i>)- glavni neželjeni kardiološki događaji
STR	- rezolucija ST segmenta
MBG	- (<i>"Myocardial Blush Grade"</i>)-stepen tkivnog ispiranja miokarda

Prilog 2. INFORMISANI PRISTANAK ZA ISPITANIKE**Informacija za ispitanika**

Poštovani/poštovana,

Na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sr.Kamenici sprovodi se istraživanje pod nazivom „**Ehokardiografski i angiološki prediktori remodelovanja leve komore nakon akutnog infarkta miokarda prednjeg zida**“ u okviru izrade doktorske teze dr Snežane Tadić, stalno zaposlene u ovoj ustanovi. Ovim istraživanjem želimo da ispitamo rane pokazatelje loše funkcije srca nakon akutnog infarkta miokarda (STEMI- sa perzistentnom ST elevacijom) prednjeg zida, lečenog primarnom koronarnom angioplastikom (pPCI). Mnoge studije su pokazale da kod jedne četvrtine do jedne trećine pacijenata sa uspešno otvorenom-rekanalisanom infarktnom arterijom i uspostavljenim dobrim protokom nakon pPCI, ne dolazi do adekvatne prokrvljenosti-reperfuzije na nivou tkiva srčanog mišića. To za posledicu ima nastanak loše funkcije srca, tj. razvoja post-infarktne remodelovanja leve komore. Cilj našeg ispitivanja je da na osnovu ranih pokazatelja (vremena od početka simptoma do otvaranja infarktne krvne suda srca, ehokardiografskih i angioloških parametara) izdvojimo ovu grupu pacijenata, da ih rano i dobro lečimo, kako bi izbegli ili odložili razvoj srčane slabosti.

S' obzirom da Vi ispunjavate kriterijume za učešće u našem ispitivanju, želimo da Vam predložimo da se uključite u ovu kliničku studiju.

Ispitivanje bi se sprovodilo na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine nad pacijentima sa akutnim infarktom (STEMI) prednjeg zida, kod kojih je infarktna arterija (prednje silazna arterija-RIA) uspešno rešena primarnom angioplastikom. Pratile bi se klinički podaci iz Vaše istorije bolesti, uneti u jedinstven informacioni sistem našeg instituta: KV BEIS, laboratorijske analize i elektrokardiogrami (EKG), rađeni u toku boravka u bolnici, kao i angiološki podaci dobijeni na osnovu pregleda u toku pPCI. Svim pacijentima uključenim u ispitivanje će se uraditi transtorakalni ehokardiografski pregled u toku prvog dana nastanka akutnog srčanog udara. Potom će svi bolesnici biti pozvani telefonskim putem na kontrolni ehokardiografski pregled nakon 6 meseci u Kabinet za ehokardiografiju Instituta za KVBV. Nakon godinu dana, pacijenti će biti ponovo pozvani na kontrolni kardiološki pregled, kada će se po potrebi uraditi i ehokardiografski pregled. Takođe, tokom ispitivanja 12 meseci pratiće se svi neželjeni unutar-bolnički i van-bolnički neželjeni događaji (ponovni srčani udari, potreba za novom koronarografijom ili revaskularizacijom (interventnom ili hirurškom), srčana slabost i slično).

Sva ispitivanja bi se vršila na redovnim kontrolama, u vremenu koje Vama odgovara, tako da nećete imati dopunske troškove. Sav potreban materijal za ispitivanje će biti obezbeđen na Klinici za kardiologiju Instituta za KVBV.

Vaše učešće u ispitivanju je dobrovoljno. Ukoliko se odlučite da učestvujete ili da ne učestvujete, to neće imati nikakvog uticaja na odnos Vašeg lekara prema Vama, niti će imati uticaja na Vaš dalji pregled i lečenje. Od ispitivanja ne bi trebalo da očekujete nikakvu drugu korist (materijalnu i sl.), osim, eventualno, zdravstvene.

Podaci i nalazi koje ćemo dobiti u toku našeg istraživanja će ostati anonimni, biće čuvani u tajnosti od drugih lica i mogu se koristiti isključivo u naučnim publikacijama, ali bez otkrivanja Vašeg identiteta. Ukoliko se uključite u naše ispitivanje, u svakom momentu, bez ikakvog objašnjenja možete iz njega dobrovoljno istupiti, bez posledica po Vaše lečenje i po odnos Vašeg lekara prema Vama. Ukoliko ste saglasni sa učešćem u ovom istraživanju, molimo Vas da svojim potpisom overite pristanak

S' poštovanjem!

dr Snežana Tadić

Tel 021/4805653

Informisani pristanak pacijenta na ispitivanje

Pošto sam pročitao/la sve priložene informacije o svrsi i načinu izvođenja ispitivanja pod nazivom „**Ehokardiografski i angiološki prediktori remodelovanja leve komore nakon akutnog infarkta miokarda prednjeg zida**“ u kome bi trebalo da učestvujem i pošto sam detaljno razgovarao/la sa doktorkom koja sprovodi ispitivanje, smatram da sam dobio/la sve podatke koji me zanimaju i da mogu da potvrdim sledeće:

- Rečeno mi je da je moje učešće u ispitivanju dobrovoljno i da ukoliko se odlučim da učestvujem, to neće uticati na odnos lekara prema meni, niti će imati uticaja na moje lečenje.
- Rečeno mi je da ne očekujem nikakvu materijalnu niti drugu korist, osim, eventualno, zdravstvene.
- Rečeno mi je da će svi podaci dobijeni u toku istraživanja biti anonimni i da moj identitet neće biti otkriven.
- Rečeno mi je da iz daljeg ispitivanja u svakom trenutku mogu da istupim dobrovoljno i bez ikakvih posledica po moje dalje lečenje.

U potpunosti sam razumeo/la predočene podatke, i slažem se da učestvujem u ispitivanju.

Potpis kandidata _____

Adresa kandidata _____

Telefon _____ Datum _____

Potvrđujem da sam pacijentu predočila sve podatke o istraživanju,

dr Snežana Tadić