

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dubravka B. Rajić

**ZNAČAJ SISTOLNE DISFUNKCIJE LEVE
KOMORE NAKON PRIMARNE PERKUTANE
KORONARNE INTERVENCIJE U AKUTNOM
INFARKTU MIOKARDA SA
ST-ELEVACIJOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Dubravka B. Rajić

**IMPORTANCE OF SYSTOLIC LEFT
VENTRICULAR DYSFUNCTION AFTER
PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION IN ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION WITH
ST-ELEVATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr Mihailo Matić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, profesor u penziji

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof.dr Predrag Mitrović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof.dr Branislav Stefanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof.dr Zorana Vasiljević-Pokrajčić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, profesor u penziji

Datum odbrane _____

Posebnu zahvalnost za izradu ove disertacije želim da izrazim:

Svom dragom mentoru i učitelju prof. dr Mihailu Maticu koji me je kroz sve ove godine profesionalnog i naučnog rada podsticao svojom dobrotom, nesebičnošću, ogromnim znanjem i vedrinom duha. Radeći sve ove godine sa njim pokušala sam da makar malo usvojim lakoću življenja kojom on tako suvereno vlada.

Mom prvom učitelju prof. dr Zorani Vasiljević od koje sam naučila osnove kardiologije, ali i mnoge životne mudrosti.

Doc. dr Miliki Ašaninu i dr sci. Sanji Stanković koji su mi pružili profesionalnu i prijateljsku podršku tokom izrade ove disertacije.

Prof. dr Igoru Mrdoviću koji me je svojim znanjem i iskustvom u naučnom radu usmeravao na pravi put.

Svim mojim kolegama sa odeljenja Urgentne kardiologije koje krasi osećaj za timski rad i koji mi život čine lepšim i zanimljivijim.

Zahvalnost dugujem i mojim kolegama u Sali za kateterizaciju KCS na profesionalnom i prijateljskom odnosu.

Medicinskim sestrama odeljenja Urgentne kardiologije na nesebičnoj pomoći koju su mi pružile tokom izrade ovog rada.

Mojim prijateljima i kolegama Veri, Ivici, Tanji, Oliveri i Nataši koji su mi se našli baš kada je trebalo.

Svim mojim prijateljima koji mi daju podršku i dodatnu snagu da uspem u onome što želim.

Sažetak

Uvod: Rano i kompletno uspostavljanje protoka kroz infarktenu arteriju je glavni mehanizam kojim reperfuziona terapija poboljšava ishod kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). Primena primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) kod pacijenata sa STEMI dovodi do ograničavanja veličine infarkta i na taj način zaštite sistolne funkcije leve komore. Međutim, kod jednog broja bolesnika i pored dobre reperfuzije dolazi do razvoja sistolne disfunkcije leve komore (SDLK) sa ili bez znakova manifestne srčane insuficijencije.

Cilj: Glavni cilj studije je bio da se utvrde prediktori razvoja SDLK kod bolesnika sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI kao i da se utvrdi uticaj SDLK na intrahospitalnu i 1-godišnju prognozu bolesnika.

Metode: Studija je obuhvatila 348 bolesnika sa prvim STEMI koji su lečeni primarnom PCI unutar 12h od pojave bola u grudima. Prema vrednostima EF koja je određivana 3-5 dana hospitalizacije ehokardiografskim pregledom (po Simpsonovoj metodi) bolesnici su podeljeni u dve grupe: ispitivana grupa u koju je uključeno 180 bolesnika sa $EF \leq 40\%$, odnosno sa SDLK i kontrolnu grupu koju je činilo 168 bolesnika koji su imali $EF > 40\%$, odnosno bez SDLK. Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza su korišćene za utvrđivanje prediktora razvoja SDLK kao i za utvrđivanje prediktora mortaliteta i glavnih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACE) u intrahospitalnom i 1-godišnjem praćenju.

Rezultati: Kao nezavisni prediktori SDLK su se izdvojili: BNP, CK max, ishemijsko vreme i prednja lokalizacija infarkta. Intrahospitalni mortalitet je iznosio 1.7% i svi umrli su bili u grupi sa $EF \leq 40\%$. Tokom praćenja od godinu dana ukupno 19 (5.5%) bolesnika je imalo smrtni ishod i to značajno više u grupi sa SDLK. Kao nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta su se izdvojili: BNP, EF, starosna dob ≥ 65 godina, SI tokom hospitalizacije, TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) protok < 3 posle PCI, broj neutrofila i ishemijsko vreme. U intrahospitalnom praćenju glavne neželjene kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje (MACE) je imalo 4.6% bolesnika, a kao nezavisni prediktori MACE su se izdvojili: Killip klasa tokom hospitalizacije, TIMI < 3 posle PCI, CRP i rana tromboza stenta. U 1-godišnjem periodu praćenja MACE je registrovan kod 12.4% bolesnika. Multivarijantnom

logističkom regresionom analizom kao nezavisni prediktori MACE su se izdvojili: SDLK, Killip klasa tokom hospitalizacije, broj leukocita, ishemijsko vreme, tromboza stenta, vrsta stenta i višesudovna koronarna bolest. Kada je praćen stepen težine sistolne disfunkcije najlošiju intrahospitalnu i 1-godišnju prognozu su imali bolesnici sa $EF \leq 30\%$.

Zaključak: Bolesnici sa SDLK ($EF \leq 40\%$) posle prvog STEMI lečeni primarnom PCI imaju lošiju i kratkoročnu i dugoročnu prognozu. Unutar ove grupe bolesnika najviše neželjenih događaja je imala grupa sa $EF \leq 30\%$.

Ključne reči: sistolna disfunkcija leve komore, STEMI, perkutana koronarna intervencija, prognoza

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

Abstract

Background: To successfully reestablish complete flow through the infarct related artery on time is the main mechanism by which reperfusion therapy provides improvements of outcome to patients gone through acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI). Primary percutaneous coronary intervention (PCI) applied to patients with STEMI limits the size of infarct and that way protects left ventricular systolic function. However, in some cases, even with a good reperfusion, patients still develop left ventricular systolic dysfunction (SDLV) with or without signs of heart failure (HF).

Objective: The main objective of the study was to determine the predictors of SDLV development in patients with STEMI, treated with primary PCI, and to determine the effect of SDLV on in-hospital and one-year outcome.

Methods: The study includes 348 patients with a first STEMI, treated with primary PCI within 12 hours of the chest pain appearance. Patients underwent a standard echocardiography (Simpson's method) on the 3th or 5th day of hospitalization and were divided in two groups related to registered EF values: group of 180 patients that were registered $EF \leq 40\%$ (SDLV) and control group of 168 patients $EF > 40\%$, who did not have SDLV. For SDLV development predictors specification, as well as for one-year mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACE) predictors specification, univariate and multivariate regression analysis were used, during in-hospital and one-year monitoring period.

Results: Independent predictors of SDLK are: BNP, peak CK, ischemic time and anterior wall infarction. In-hospital mortality rate was 1.7% and all deaths happened in the group with $EF \leq 40\%$. During the one-year follow-up, a total of 19 (5.5%) patients died, significantly higher in the group with SDLK. As for one-year mortality independent predictors: BNP, EF, age ≥ 65 years, HF during hospitalization, TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) flow < 3 after PCI, neutrophil count and ischemic time, stand out. In-hospital monitoring showed MACE had 4.6% of patients, and as for independent MACE predictors, Killip class during hospitalization, TIMI flow < 3 after PCI, CRP and early stent thrombosis, were allocated. In one year period follow-up, MACE was registered within 12.4% of patients. Multivariate logistic regression analysis showed as independent MACE

predictors: SDLK, Killip class during hospitalization, leukocyte count, ischemic time, stent thrombosis, stent type and multivessel coronary disease. As for monitoring the degree and severity of systolic dysfunction, patients with $EF \leq 30\%$ had the worst in-hospital and one-year outcome.

Conclusion: The patients with SDLV ($EF \leq 40\%$) who were treated with primary PCI after first STEMI have a worse short-term, as well as long-term prognosis. Most adverse events within this group had the ones with $EF \leq 30\%$.

Key words: left ventricular systolic dysfunction, STEMI, percutaneous coronary intervention, prognosis

Scientific field: Medicine

Special topic: Cardiology

SADRŽAJ

| | |
|---|-----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta | 2 |
| 1.2. Primena reperfuzione terapije u STEMI | 4 |
| 1.3. Sistolna disfunkcija leve komore | 7 |
| 1.4. Biomarkeri srčane insuficijencije | 11 |
| 1.5. Oksidativni stres | 16 |
| 2. CILJEVI ISTAŽIVANJA | 19 |
| 3. MATERIJAL I METODE | 20 |
| 3.1. Ispitivana populacija | 20 |
| 3.2. Protokol studije | 21 |
| 3.3. Statistička metodologija | 26 |
| 4. REZULTATI | 29 |
| 4.1. Karakteristike ispitivanih bolesnika | 29 |
| 4.2. Klinički parametri bolesnika | 31 |
| 4.3. Elektrokardiografske karakteristike bolesnika | 34 |
| 4.4. Biohemijski parametri bolesnika | 36 |
| 4.5. Ehokardiografske karakteristike bolesnika | 38 |
| 4.6. Angiografske i proceduralne karakteristike | 39 |
| 4.7. Terapija | 44 |
| 4.8. Korelacije | 45 |
| 4.8.1 Korelacije SDLK i ispitivanih parametara | 45 |
| 4.8.2. Korelacije SI pri prijemu i ispitivanih parametara | 47 |
| 4.8.3. Korelacije SI tokom hospitalizacije i ispitivanih parametara | 48 |
| 4.9. Prediktori razvoja SDLK | 49 |
| 4.10. Oksidativni stres | 56 |
| 4.11. Kliničko praćenje bolesnika | 59 |
| 5. DISKUSIJA | 79 |
| 6. ZAKLJUČCI | 101 |
| 7. LITERATURA | 103 |

1. UVOD

Koronarna arterijska bolest (engl. *coronary artery disease, CAD*) je širom sveta pojedinačni najčešći uzrok smrtnosti. Oko 7.6 miliona ljudi godišnje umire od ove bolesti, što čini oko 12.8% svih smrtnih ishoda (1). Ona je i vodeći uzrok smanjene radne sposobnosti i predstavlja opšti zdravstveni i socijalni problem kako u svetu tako i kod nas. Ipak, poslednjih decenija, u visokorazvijenim zemljama sveta, postoji trend pada oboljevanja od CAD pre svega zbog redukcije faktora rizika kao i pojave novog terapijskog pristupa u njenom lečenju (2, 3). Zahvaljujući tome, danas, znatno veći broj bolesnika preživi akutne manifestacije aterosklerotske bolesti.

Prema preporukama evropskih i američkih kardiologa u okviru CAD izdvaja se posebna podgrupa – akutni koronarni sindrom (ACS) koji obuhvata: nestabilnu anginu pectoris, akutni infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI) (4, 5). Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta čini 29 do 47% uzroka ACS (6) i jedan je od najčešćih razloga urgentnog prijema u bolnicu i iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih nekoliko decenija i u zemljama u razvoju.

Za pronalaženje odgovarajuće strategije za prevenciju i lečenje stanovništva od ACS poseban značaj imaju registri koji prikupljaju stvarne, neselektovane podatke širom sveta. Verovatno najobuhvatniji registrar za akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta imaju Šveđani sa incidencom od 66/100.000 stanovnika godišnje. Slični podaci su dobijeni i u USA kao i u drugim evropskim državama (7). Intrahospitalni mortalitet neselektovanih pacijenata sa STEMI po nacionalnim registrima većine Evropskih zemalja varira i kreće se od 6% do 14% (8).

Nekoliko skorašnjih studija istaklo je pad akutnog i dugoročnog mortaliteta nakon STEMI, paralelno sa sve većom upotrebom reperfuzione terapije, primarne perkutane koronarne intervencije (PCI), moderne antitrombotske terapije i sekundarnih mera prevencije (7, 9).

Ipak, mortalitet ostaje značajan sa prosečno 12% smrtnih ishoda unutar 6 meseci, ali sa većim stopama mortaliteta kod visokorizičnih bolesnika (10). To opravdava kontinuirane napore za poboljšanje što ranije stratifikacije bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI, kako bi visokorizični bolesnici bili što ranije prepoznati i adekvatno lečeni. I pored toga što se primenom PCI u lečenju STEMI, okludirani krvni sud mehanički otvara i na taj način postiže brz i adekvatan protok, kod jednog broja bolesnika se razvija sistolna disfunkcija leve komore (SDLK) sa ili bez manifestne srčane insuficijencije. U ovom radu smo pokušali da utvrdimo koji faktori utiču da se kod nekih bolesnika sa STEMI lečenih metodom primarne PCI razvije SDLK i kakav je njen uticaj na kratkotročnu i udaljenu prognozu ovih bolesnika.

1.1 Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je odigrala vodeću ulogu u formulisanju i proglašavanju standardnih kriterijuma za dijagnozu koronarne bolesti srca (11). Definicija dijagnoze infarkta miokarda se vremenom menjala. Epidemiološki izveštaji Svetske zdravstvene organizacije, infarkt miokarda definišu zavisno od prisustva karakterističnih simptoma, tipičnih elektrokardiografskih (EKG) promena i porasta specifičnih markera nekroze. Neophodno je prisustva najmanje dva od ova tri kriterijuma. Međutim, zahvaljujući većoj dostupnosti biomarkera za dijagnostikovanje infarkta miokarda i uvođenjem novih vizualizacionih tehnika dovelo je u kasnijem periodu do revizija definicije infarkta (12).

Trenutno prihvaćeni međunarodni konsenzus o definiciji infarkta miokarda naglašava da se termin akutni infarkt miokarda (AIM) koristi kada postoji dokaz za nekrozu miokarda, a kada klinička slika ukazuje na ishemiju miokarda (12). Dijagnoza akutnog infarkta miokarda se postavlja ako postoji porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera (posebno troponina) sa najmanje jednom vrednosti iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti (URL) i sa najmanje još jednim od sledećih kriterijuma:

- simptomi ishemije;
- EKG promene koje ukazuju za novu ishemiju (novonastele ili predpostavljene novonastale promene na ST-T segmentu ili novonastali blok leve grane;
- razvoj patološkog Q zubca u EKG-u;

- imidžing dokaz (vizualizacione dijagnostičke metode) za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti miokarda;
- nalaz intrakoronarnog tromba na angiografiji ili autopsiji (4, 13).

Dijagnoza AIM-a se najčešće zasniva na podatku o bolu u grudima koji je trajao 20 minuta ili više i koji ne prestaje nakon upotrebe nitroglicerina. Bol ne mora biti veoma jak, a kod oko 30% pacijenata ima atipične simptome (muka, povraćanje, gubitak daha, malaksalost, palpitacije i gubici svesti). Ovi bolesnici se obično javljaju kasnije i češće se radi o osobama ženskog pola, dijabetičarima i starijim osobama (14).

Prilikom prvog medicinskog kontakta (PMK), a koji se defeniše kao trenutak kada je bolesnik prvi put od započinjanja tegoba došao u kontakt sa lekarom ili medicinskim tehničarem, potrebno je uraditi i opisati 12-kanalni EKG i to za ≤ 10 minuta. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze STEMI su elevacija ST-segmenta, merena u J tački, u dva susedna odvoda ≥ 0.25 mV kod mušaraca mlađih od 40 godina, ≥ 0.2 mV kod muškaraca starijih od 40 godina ili ≥ 0.15 mV kod žena u odvodima V2–V3 i/ili ≥ 0.1 mV u drugim odvodima (u odsustvu hipertrofije leve komore ili bloka leve grane). Kod pacijenata sa inferiornim infarktom miokarda, kako bi se otkrio istovremeni infarkt desne komore, praćen elevacijom ST-segmenta, potrebno je snimiti desne prekordijalne odvode (V3R i V4R). Takođe, depresija ST-segmenta u odvodima V1–V3 upućuje na ishemiju miokarda, posebno kada je T talas pozitivan (ekvivalent ST-elevaciji) i može biti potvrđena elevacijom ST-segmenta $\geq 0,1$ mV u odvodima V7–V9, što predstavlja znak posteriornog infarkta (15).

U nekim slučajevima postavljanje dijagnoze uz pomoć EKG-a može biti otežano, kao što je to kod postojanja bloka leve grane Hisovog snopa, kada ne postoji dijagnostički EKG jer je pregled obavljen veoma rano od početka simptoma, kod implantiranog stalnog pejsmejкера, kada postoji izolovani posteriorni infarkt kao i kod okluzije glavnog stabla.

Ukoliko je EKG dvosmislen ili ne pokazuje promene koje podržavaju kliničku sumnju da se radi o infarktu miokarda potrebno ga je ponoviti, i kada je to moguće trenutni EKG uporediti sa prethodnim.

Uzimanje uzoraka krvi za serumske biomarkere obavlja se rutinski, ali u akutnoj fazi nije potrebno čekati rezultate da bi se započela reperfuziona terapija.

Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta je izazvan naglim prekidom cirkulacije usled zapušenja epikardne koronarne arterije, a koji najčešće nastaje stvaranjem tromba na mestu ruptуре ili erozije aterosklerotične pločice. To dovodi do ireverzibilne ishemije koja progredira do nekroze miokarda sa trajnim oštećenjem, odnosno funkcionalnim i anatomskim gubitkom srčanog tkiva (16).

Sa patološke strane infarkt miokarda se definiše kao smrt miokardnih ćelija usled produžene ishemije. Nakon početka ishemije, ćelijska smrt nije neposredna već ima period razvoja od oko 20 minuta. Kompletna nekroza svih miokardnih ćelija koje su u riziku zahteva najmanje 2-4 h ili duže u zavisnosti od prisustva kolateralne cirkulacije u ishemičnoj zoni, perzistentne ili intermitentne koronarne arterijske okluzije, osetljivosti miocita na ishemiju, prekondicioniranja i/ili individualnog zahteva miokarda za kiseonikom i ishranom. Kod 70% bolesnika proces nekroze je završen u toku prvih 6h, a kod ostalih i do 12h (12, 17, 18). U patološkom smislu infarkt miokarda se obično klasifikuje po veličini na: mikroskopski, kada postoji fokalna nekroza, mali (zahvaćeno 10% miokarda leve komore), srednji (zahvaćeno 10%-30% leve komore) i veliki (preko 30% miokarda leve komore) (12).

Daleko najčešći uzrok AIM je nestabilna aterosklerotična pločica koja je sklona rupturi, nakon čega dolazi do formiranja tromba koji uz spazam i uz emoblizaciju distalno od mesta tromboze dovodi do prestanka cirkulacije (19). Smatra se da se oko 75% infarktних tromba nalazi na mestu umerenog suženja koronarne arterije (20).

1.2. Primena reperfuzione terapije u STEMI

Reperfuziona terapija treba da omogućí postizanje ranog, potpunog i održivog protoka kroz infarktну arteriju (21). Primena reperfuzione terapije i ponovno uspostavljanje protoka kroz okludiranu koronarnu arteriju pre nego što se razvije kompletna nekroza miokarda je značajno promenila prognozu bolesnika sa STEMI. Veličina nekroze, odnosno gubitak miokardnog tkiva je glavni prognostički faktor kako u hospitalnom toku, tako i u dugoročnoj prognozi bolesnika, pa je tok bolesti određen brzinom primene reperfuzione terapije, najbolje u toku prvog sata, a najduže unutar 12h (20, 23).

Prava revolucija u lečenju akutnog infarkta miokarda je počela osamdesetih godina prošlog veka primenom fibrinolitičke terapije. Danas je prihvaćeno mišljenje da je primarna PCI najbolji izbor reperfuzione terapije kod pacijenata sa kliničkom slikom STEMI u okviru 12h od početka simptoma sa perzistentnom elevacijom ST-segmenta ili novonastalim blokom leve grane i to je prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (engl. *Europe Society of Cardiology, ESC*) klasa preporuka I, nivo dokaza A (4). Primarna PCI se definiše kao hitna perkutana koronarna intervencija kod pacijenata sa AIM koja se radi bez prethodne ili konkomitantne trombolitičke terapije i najbolja je terapijska opcija danas, uz uslov da se može uraditi što pre i da je radi iskusan tim (24). Analiza 23 studije koja je obuhvatila 7.739 bolesnika je pokazala da primarna PCI u STEMI dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta za 25%, reinfarkta miokarda za 64%, šloga 53% i intrakranijalnog krvarenja 95% u odnosu na fibrinolitičku terapiju (25).

Vodiči za reperfuzionu terapiju kod STEMI favorizuju PCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju upravo zbog brzog uspostavljanja protoka kroz infarktnu arteriju (engl. *infarct-related artery; IRA*) čime se smanjuje veličina miokardne nekroze, a time i prevenira oštećenje ventrikularne funkcije. Ova ideja se zasniva na pretpostavci da je izdašan protok ostvaren širokom, mehanički otvorenom arterijom, najbolji trombolitik i prevencija eventualnoj retrombozi. Tako je DANAMI-2 studija u kojoj su bolesnici sa STEMI unutar 12h od nastanka bola, randomizovani na one koji su primili fibrinolitičku terapiju i one koji su lečeni PCI, pokazala da je u grupi bolesnika sa fibrinolizom 14.2% imalo smrtni ishod, reinfarkt ili cerebrovaskularni inzult u odnosu na 8.5% bolesnika u grupi sa PCI, u praćenju od 30 dana (26). Na zahtev etičkog komiteta, zbog nedvosmisleno boljih rezultata, studija je prekinuta ranije nego što je planirano. I studije PRAGUE -1 i 2 koje su uključivale bolesnike sa STEMI unutar 6h od nastanka bola (PRAGUE-1), odnosno 12h (PRAGUE-2), koji su randomizovani na one koji su lečeni fibrinolitičkom terapijom ili PCI su pokazale da je mortalitet unutar 30 dana bio značajno niži u grupi lečenoj PCI 6.8% vs 10.8% (27). Istraživači PCAT meta analize koja je obuhvatila 10 randomizovanih studija su pokazali da PCI u odnosu na fibrinolizu značajno redukuje ukupni moždani udar 0.7% vs 2.0% i hemoragijski udar 0.1% vs 1.1% (28).

I randomizovane studije i registri su pokazali da je odlaganje PCI u korelaciji sa lošijom kliničkom prognozom (29). Najbolji efekat se postiže primenom reperfuzione terapije u toku prvog do trećeg sata, a sa svakim narednim satom opada, i to pre svega kod mlađih osoba i kod proksimalnih stenoza čija okluzija dovodi do velikog infarkta (30). Ako je izabrana reperfuziona terapija primarna PCI, cilj je da vreme od PMK do intervencije bude ≤ 90 minuta, a kod visoko-rizičnih bolesnika sa velikim prednjim infarktomiokarda i kod onih koji stižu u prvih 2h od početka simptoma treba da bude ≤ 60 minuta.

Ukoliko postoje klinički i/ili EKG znaci prisutne ishemije miokarda, čak i ako su simptomi počeli pre više od 12h (ili je tačan početak simptoma nejasno određen) reperfuziona terapija se takođe primenjuje. Ne postoji konsenzus da li je PCI korisna kod pacijenata koji se javljaju posle 12h od početka simptoma, a kod kojih nije prisutan klinički ili EKG dokaz za ishemiju miokarda (31).

Ukupno *ishemijsko vreme* koje protekne između pojave simptoma i primene reperfuzione terapije (fibrinolitičke ili mehaničke reperfuzije primenom primarne PCI) je od suštinske važnosti u prognozi bolesnika sa STEMI.

Danas se procenjuje da oko 66% bolesnika ostvari vreme koje protekne od ulaska u bolnicu do prve inflacije balonom (engl. *door-to-balloon time*) do 120 minuta (32). Ukoliko bolesnik stigne u PCI centar, cilj je da vreme od stizanja do plasiranja katetera bude ≤ 60 minuta. Za svakih 30 minuta kašnjenja od početka simptoma do primarne PCI, raste relativni rizik od 1-godišnjeg mortaliteta za 8% (18).

Kao što je istaknuto, primarna PCI limitirajući miokardnu nekrozu, prevenira pojavu SDLK i kasnije remodelovanje leve komore, međutim, kod jednog broja bolesnika i pored dobre reperfuzije funkcija leve komore je značajno oštećena (33).

Sistolna disfunkcija leve komore i posledična srčana insuficijencija nakon STEMI lečenog primarnom PCI, su još uvek veliki problem u kardiologiji i izazov za mnoge istraživače.

1.3. Sistolna disfunkcija leve komore

Miokardna nekroza nastala u STEMI dovodi do dilatacije leve komore praćene sistolnom disfunkcijom nastalom kao rezultat gubitka kontraktilnog miokarda i remodelovanja leve komore. Bolognese i sar. (34) su pokazali da se uprkos uspešnoj primarnoj PCI kod 30% bolesnika javlja dilatacija leve komore, a posledično u narednom periodu od 6 meseci SDLK sa lošom prognozom. Pored prisustva faktora rizika za koronarnu bolest koji mogu uticati na ishod lečenja AIM-a, postoje i drugi brojni faktori, koji u akutnoj fazi bolesti utiču na veličinu infarkta miokarda i funkciju leve komore, a svakako jedan od najznačajnijih je vreme od pojave simptoma do uspostavljanja reperfuzije (35). Kao što je već rečeno, najbolji rezultati su postignuti ukoliko se reperfuzija učini unutar 3h od pojave simptoma (24, 25, 34 - 36).

Uspostavljanje normalnog protoka kroz epikardne koronarne arterije, procenjeno angiografskim sistemom gradiranja protoka kroz infarktenu arteriju (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction; TIMI*) gradacijom protoka 3 je udružen sa redukcijom mortaliteta i poboljšanjem oporavka funkcije leve komore (37). Međutim, u nekim slučajevima nedostatak mikrovaskularne reperfuzije dovodi do perzistiranja značajne disfunkcije leve komore uprkos brzom uspostavljanju koronarnog protoka kroz prethodno okludiranu koronarnu arteriju. S toga je jedan od najvažnijih ciljeva rana identifikacija bolesnika sa povećanim rizikom od razvoja disfunkcije leve komore nakon STEMI. Studije su pokazale, da su kod bolesnika sa AIM-om lečenih trombolitičkom terapijom značajni prediktori disfunkcije leve komore i srčane insuficijencije (SI) bili starije životno doba, diabetes mellitus, totalna okluzija infarktne arterije i usporena ST-segment rezolucija (38). Međutim, prediktori disfunkcije leve komore kod pacijenata lečenjih primarnom PCI sa STEMI nisu još dovoljno utvrđeni.

Treba naglasiti da se SDLK može javiti izolovano ili udruženo sa simptomima i znacima SI, ali srčana insuficijencija nije sinonim za disfunkciju leve komore. Prema važećim preporukama SI je sindrom koji uključuje simptome, kliničke znake i objektivne pokazatelje poremećene funkcije leve komore (39), tako da ona može biti udružena sa širokim spektrom funkcionalnih abnormalnosti LK.

Takođe, ejekciona frakcija (EF) kao pokazatelj sistolne funkcije leve komore je samo jedan od karakteristika sindroma SI (40). EF se smatra važnom za klasifikaciju bolesnika sa SI zbog demografskih razlika pacijenata, komorbiditeta, prognoze i

odgovora na lečenje. Upravo zbog toga SI se može klasifikovati kao SI sa smanjenom EF kada je $EF \leq 40\%$, kao i SI sa očuvanom EF kada je $EF > 50\%$ i granična kada je EF između 41% i 50%. Danas se terminološki koristi srčana insuficijencija sa redukovanom EF (engl. *Heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF*) i srčana insuficijencija sa očuvanom EF (engl. *Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*) (41).

Kod bolesnika sa kliničkom slikom SI, studije su pokazale prevalencu SI sa redukovanom EF oko 50% (42). Međutim, postoje različiti kriterijumi graničnih vrednosti EF koji bi označavali SI sa očuvanom EF i kreću se od $EF > 40\%$, $> 45\%$, $> 50\%$ i $> 55\%$.

Po sadašnjim preporukama SI sa redukovanom EF je definisana kliničkom dijagnozom SI i $EF \leq 40\%$ (37, 39).

Oko 1-2% odraslog stanovništva u razvijenim zemljama ima SI sa prevalencom $\geq 10\%$ kod osoba od 70 godina i starijih (43). Najmanje 50% pacijenata sa SI ima redukovanu EF. Oko 2/3 uzroka sistolne disfunkcije LK je upravo koronarna arterijska bolest, mada i hipertenzija i dijabetes mellitus mogu biti značajni doprinoseći faktori. Kod bolesnika sa SDLK maladaptivne promene koje se dešavaju kod preživelih miocita i u ekstracelularnom matriksu nakon infarkta miokarda dovode do patološkog remodelovanja komore sa dilatacijom i oštećenjem kontrakcije, a jedna od mera za to je EF (44). EF se smatra važnom u SI ne samo zbog svog prognostičkog značaja, već i zbog toga što je većina kliničkih ispitivanja zasnovana na EF.

Transtoraksna ehokardiografija je najpopularnija neinvazivna metoda za detekciju funkcije leve komore i stratifikaciju rizika nakon STEMI. Brojne studije su pokazale da su EF ili drugi bliski parametri snažni prediktori rizika za buduće događaje i treba ih određivati što ranije, upravo zbog toga jer na ovaj način može da se proceni da li je i koliko oštećen miokard, čak i kod bolesnika koji nemaju SI, ili imaju samo tranzitornu SI.

Ehokardiografija ima suštinsku dijagnostičku i prognostičku ulogu kod bolesnika tokom i posle AIM-a. Globalna ejectiona frakcija (EF) izračunata dvodimenzijalnom tehnikom, poželjno biplane (Simpson) metodom daje informacije o ukupnoj veličini infarkta i ima najveći prognostički i klinički značaj tokom i nakon infarkta miokarda. Takođe, ova metoda nam omogućava i utvrđivanje lokalizacije infarkta i njegove rasprostranjenosti. Upravo zbog toga ehokardiografija je ušla u

ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) i ESC preporuke za srčanu insuficijenciju (45).

Miokardna ishemija utiče na sistolnu funkciju LK i to kako na globalnu tako i na segmentnu. Segmentna hipokinezija - smanjivanje sistolnog debljanja zida leve komore se dešava unutra prvih sekundi od početka miokardne ishemije, pre pojave simptoma kao i pre EKG-skih promena. Index segmentne pokretljivosti zidova leve komore (engl. *Wall motion score index; WMSI*) se koristi kao komplementarna metoda koja zajedno sa EF služi za procenu stepena sistolne disfunkcije leve komore (46).

Ono što karakteriše nelečenu SDLK je progresivno pogoršavanje ovih promena tokom vremena, sa povećanjem dilatacije LK i opadanja EF čak i kod pacijenata koji su u početku asimptomatski.

Iako je preživljavanje značajno unapređeno, stopa apsolutnog mortaliteta za SI ostaje oko 50% unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze (47). U ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) studiji 30-dnevna, 1-godišnja i 5-godišnja stopa mortaliteta nakon hospitalizacije zbog SI je bila 10.4%, 22% i 42.3% (48). U SOLVD (engl. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*) studiji nelečeni asimptomatski bolesnici sa disfunkcijom leve komore su imali 10% rizik za razvoj manifestne SI i 8% rizik od smrtnog ishoda ili hospitalizacije godišnje (49).

Srčana insuficijencija se definiše klinički, kao sindrom u kome bolesnici imaju tipične simptome (npr. nedostatak daha, otok skočnih zglobova i umor) i znake (npr. povećan jugularni venski pritisak, inspiratorne pukote i pomeranje udara vrha srca), a koji su rezultat abnormalne srčane strukture ili funkcije.

Smanjenje inotropne funkcije leve komore je glavni, ali ne i jedini faktor u lancu patofizioloških zbivanja koja dovode do srčane insuficijencije. Faktori koji dovode do srčane insuficijencije nakon AIM-a su veličina infarktne zone, remodelovanje srca i prisustvo drugih komplikacija. Pogoršanje funkcije leve komore se ispoljava pogoršanjem simptoma, ali i poremećajem funkcije drugih tkiva i orgna.

Smanjenje minutnog volumena dovodi do neurohumoralne i autokrine aktivacije kao i molekularnih adaptacija (apoptoze), a što dovodi do daljeg pogoršavanja kontraktilnosti miokarda. Dolazi do porasta periferne vaskularne rezistencije, a što remeti funkciju pluća, bubrega, perfernih mišića i aktivira tkz. patofiziološki začarani krug. Asimptomatska disfunkcija leve komore je rana faza razvoja komorske disfunkcije,

a značajna je zbog mogućnosti korekcije mehanizama koji dovode do njene progresije. Komorska disfunkcija često može biti i sistolna i dijastolna (50).

Akutna srčana insuficijencija (ASI) je termin koji se koristi da opiše naglo nastale ili pogoršanje već postojećih simptoma i znakova srčane insuficijencije. ASI je klinički sindrom koji karakteriše smanjen minutni volumen, povećan plućni kapilarni pritisak, hipoprefuzija tkiva i kongestija periferenih tkiva (41). Ona može biti reverzibilna (često ishemijskog uzroka) i ireverzibilna. Akutna SI koja se pojavljuje u akutnom infarktu miokarda je često reverzibilna, jer se popravljanjem koronarnog protoka, najčešće popravlja i kontraktilnost miokarda, a to zavisi pre svega od količine vijabilnog miokarda i veličine kontraktilne rezerve. Kod 60-70% pacijenata uzrok ASI je koronarna bolest (18).

Stepen srčane insuficijencije koji prati infarkt miokarda, može se podeliti prema *Killip klasifikaciji*: klasa I – nema pukota i galopa, klasa II – plućna kongestija sa pukotima na manje od polovine plućnih polja, sinusna tahikardija ili ritam galopa; klasa III – edem pluća sa pukotima na više od polovine plućnih polja i klasa IV – kardiogeni šok (4).

Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca početni nedostatak u sistolnoj funkciji može da pokrene začarani krug smanjenja koronarne perfuzije, povećanja stresa miokardnog zida i progresivnog pogoršanja srčane performanse.

Klinički simptomi akutne srčane insuficijencije koreliraju sa parametrima funkcije leve komore. Tako se prvi poremećaji, u vidu smanjene rastegljivosti leve komore, javljaju kada infarkt zahvati 8% leve komore, smanjenja EF i porasta end-dijastalnog volumena kada zahvati 15% leve komore. Kada količina disfunkcionalnog miokarda leve komore iznosi 25% javljaju se klinički znaci srčane insuficijencije, dok kardiogeni šok nastupa kada je infarktom zahvaćeno preko 40% miokarda leve komore (51).

Nakon akutnog infarkta miokarda srce se obično prilagođava kroz patofiziološki proces označen kao „srčano remodelovanje“, a koji podrazumeva promenu u strukturi i funkciji srčanih miocita kao i ekstracelularnog matriksa u delu miokarda koji nije zahvaćen infarktom. Remodelovanje leve komore je štetna komplikacija infarkta miokarda koja se karakteriše dilatacijom srčanih šupljina, promenama u geometriji komore i progresivnom pogoršanju funkcije leve komore (52, 53). Upravo mehanizmi koji dovode do razvoja i progresije SI su još uvek predmet intenzivnog istraživanja.

Iako smanjenje sistolne funkcije može da igra značajnu ulogu u patofiziologiji akutne srčane insuficijencije, epidemiološki podaci ukazuju da oko polovine pacijenata sa ASI imaju relativno očuvanu sistolnu funkciju (HFpEF). Poremećaj u dijastolnoj funkciji je prisutan i kod pacijenata sa očuvanom i oštećenom ejakcionom frakcijom (50).

U ishemijskoj bolesti srca, kod bolesnika sa višesudovnom bolešću, procena srčane funkcije neophodan je elemenat u zauzimanju stava o adekvatnom načinu lečenja. Najači markeri prognoze nakon AIM su upravo stepen sistolne disfunkcije LV, težina koronarne bolesti i prisustvo srčane insuficijencije.

1.4. Biomarkeri srčane insuficijencije

Biomarkeri srčane insuficijencije su se posebno razvili u poslednjoj deceniji. Visoka senzitivnost i specifičnost, odražavanje patofizioloških promena, nizak koeficijent varijacije i primenjivost na sve demografske grupe su neke od karakteristika idealnog biomarkera (54, 55).

Procena rizika za nastanak SI nakon prebolelog infarkta miokarda je od ključnog značaja za dalju prognozu ovih bolesnika i zahteva višestruki pristup koji podrazumeva klinička, imidging (vizualizaciona) snimanja i laboratorijske analize. Svaki od ovih dijagnostičkih pristupa ima svoje za i protiv. Klinička procena predstavlja glavni oslonac sadašnje klasifikacije pacijenata sa SI, ali na žalost može biti udružena sa subjektivnim i objektivnim problemima u proceni lekara, sa druge strane serijska evaluacija EF putem ehokardiografije je dodatno i gotovo neizbežno sredstvo u funkcionalnoj klasifikaciji SI. Zbog sve većeg razumevanja patofizioloških mehanizama nastanka SI i značajnih dostignća u laboratorijskoj tehnologiji pojavili su se različiti biomarkeri koji pružaju podršku u postavljanju dijagnoze, ali i u poboljšanju procene rizika nakon infarkta miokarda (56).

Među različitim biomarkerima, nema sumnje, kardiospecifični troponini (cTn) i natriuretski peptidi obezbeđuju najkorisnije dijagnostičke i prediktivne informacije što ih je i dovelo na listu preporuke Evropskih i Američkih kardiologa (41, 45).

Srčani troponini (cTn)- imaju dugu i široku primenu u dijagnostici ACS zbog svoje senzitivnosti i specifičnosti za miokardnu nekrozu. Pored svoje primarne

dijagnostičke uloge, oni mogu da pružaju i značajne prognostičke informacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (57).

Smrt miokardnih ćelija i strukturne promene se mogu javiti i u SI, i u malim količinama se mogu detektovati troponinom I (cTnI) i troponinom T (cTnT) koji se oslobađaju u tom procesu (58). Studije su pokazale povezanost (cTnT) sa hipertrofijom leve komore i sistolnom disfunkcijom, a (cTnI) je urdužen sa hemodinamskim pogoršanjem, disfunkcijom leve komore, povišenim vrednostima BNP i povećanom smrtnošću. Nove, visokosenzitivne analize, koje su u stanju da detektuju i izmere čak i male količine troponina mogu da pomognu u brzom i ranom dijagnostikovanju SI i utiču na lečenje ovih pacijenata (59, 60).

Podaci iz ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) (61) registra su analizirani kod 61.379 bolesnika kojima je meren TnI pri prijemu, od kojih je 4.240 (6.2%) imalo pozitivan troponin. Stopa intrahospitalnog mortaliteta je bila veća kod onih bolesnika koji su imali povišen troponin nego kod onih bez (8.0% vs. 2.7%, $p < 0.001$). Više vrednosti cTnI su bile povezane sa višim mortalitetom nezavisno od drugih faktora.

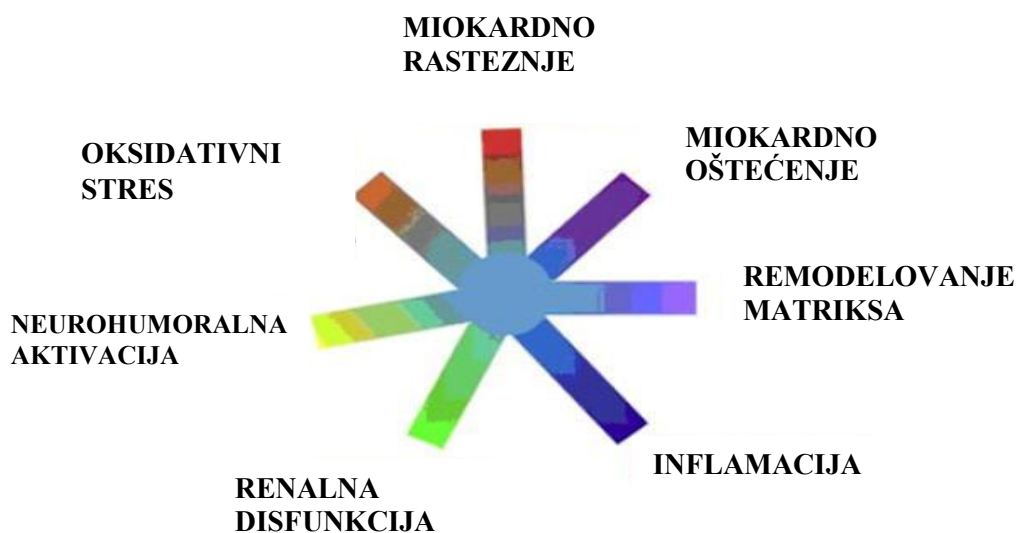
U ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) studiji (62) koja je obuhvatila 808 bolesnika sa akutnom srčanom dekompenzacijom, autori su našli da 50% bolesnika koji su imali povišene vrednosti troponina I iznad 99-og percentila ukupne populacije (iznad 0.034 ng/ml) su imali značajno pogoršanje SI tokom hospitalizacije i duži boravak u bolnici, ali cTnI nije bio povezan sa 30-dnevnim ili 180-dnevnim pogoršanjem u posthospitalnom periodu. I mala povećanja cTnI, posebno kada je vrednost u porastu ili se održava povišenom su dobri prediktori pogoršanja SI. Međutim postoje oprečni nalazi kako u njegovoj predikciji mortaliteta u dužem vremenskom periodu, tako i u definisanju pogodnog nivoa (praga) vrednosti koji će se koristiti kao visokosenzitivni testovi.

Što se tiče *natriuretskih peptida*, naročito B-tipa natriuretskog peptida (BNP) i N-terminalnog proBNP (NT-proBNP) kao i mid-riogional (MR) pro aatrijalnog natriuretskog peptida (proANP) dokazano je da imaju prognostički značaj kod bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda, te se nalaze u preporukama ACC/AHA i ESC za lečenje srčane insuficijencije gde su preporučeni za dijagnozu i prognozu SI (Klasa I, nivo dokaza A) (41, 43, 63).

Natriuretski peptidi predstavljaju zlatni standard među biomarkerima u postavljanju dijagnoze i prognoze SI.

Nakon AIM, povećana je sinteza natriuretskih peptida i u infarktnom i neinfarktnom području miokarda. S toga njihov nivo u plazmi može ukazivati ne samo na postojanje sistolne disfunkcije leve komore već može biti i senzitivni indeks povećanog stresa zida miokarda koji u daljem toku dovodi do ventrikularnog remodelovanja (64).

Danas postoji čitav niz biomarkera i svaki odražava različite patofiziološke mehanizme u nastanku SI (60) (**Slika 1**).



Slika 1. Sedam glavnih klasa biomarkera u srčanoj insuficijenciji (preuzeto i modificovano prema referenci (65))

Natriuretski peptidi su peptidi koji se oslobađaju iz srca u stanjima kada dolazi do opterećenja komora pritiskom i volumenom. Postoje 3 vrste natriuretskih peptida: atrial (pretkomorski) natriuretski peptid, B-tip natriuretskog peptida (BNP) i C-tip natriuretskog peptida. Atrialni natriuretski peptid se oslobađa predominantno iz pretkomora, BNP iz komora i C-tip natriuretskog peptida iz endotela. BNP je 32-aminokiselinski neurohormon sintetizovan u obliku pre-proBNP, koji se prvo cepa na proBNP, a potom na aktivni BNP i inaktivni fragment NT-proBNP.

Nivo natriuretskih peptida u serumu se povećava osim u sistolnoj disfunkciji leve komore i srčanoj insuficijenciji i u atrijalnoj fibrilaciji, akutnoj miokardnoj ishemiji, plućnoj emboliji, poodmaklom životnom dobu, bubrežnoj insuficijenciji, sepsi i dr (66, 67).

B-tip natriuretskog peptida (BNP) je prvo otkriven u moždanom tkivu svinje, a nakon 3 godine je identifikovan kao srčani hormon i biomarker srčane insuficijencije. Produkcija BNP u normalnih, zdravih ljudi je minimalna, sa nivoom od oko 10 pg/mL (60). Međutim, kada dođe do razvoja disfunkcije leve komore, intrakardijalni pritisak raste, uzrokujući oslobađanje BNP primarno iz miokarda komore. Povišen pritisak punjenja u komori aktivira kompenzatorne puteve koji dovode do normalizacije minutnog volumena. Kako srce nastavlja da aktivira ove puteve u pokušaju da se održi adekvatan protok, kao krajnji rezultat nastaje remodelovanje komore i pogoršanje SI. Tako se BNP pojavljuje kao koristan marker funkcije i hemodinamskog stanja komora (56). Naime, natriuretski peptidi podstiču diurezu, natriurezu i vazodilataciju, inhibiraju simpatički nervni sistem, osovino renin-angiotenzin-aldosteron i rast miocita i na taj način se bore protiv nastanka srčane insuficijencije (68). Zapravo, njihovo lučenje se može shvatiti kao kompenzatorni mehanizam koji štiti organizam od nastanka srčane insuficijencije (69). Brojna istraživanja su pokazala da su oba i BNP i NT-proBNP vrlo senzitivni markeri sistolne disfunkcije leve komore, s tim što NT-proBNP ima stabilniju strukturu i duži poluživot što ga čini nešto povoljnijim biomarkerom. NT-proBNP je stabilan peptid koji se u krvi može analizirati 72h nakon što je uzet uzorak krvi.

Studije sa bolesnicima koji imaju akutnu dispneju u urgentnim službama su pokazale da nizak nivo natriuretskih peptida efikasno isključuju SDLK (70). Granična vrednost BNP od 100 pg/ml ima senzitivnost od 90% i specifičnost od 76% (60). Najbolji metod u dijagnostikovanju SI je kada se kombinuje BNP sa kliničkim nalazom.

U sekundarnoj analizi REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient) studije evaluirana je uloga „sive zone“ (100–500 pg/mL) nivoa BNP u SI. Tako je pokazano da su bolesnici sa vrednostima BNP u „sivoj zoni“ imali bolju prognozu od onih sa BNP > 500 pg/mL, uprkos procenjenoj NYHA (New York Heart Association) klasi (62% pacijenata u „sivoj zoni“ su bili dijagnostikovani kao NYHA klasa III/IV) (71). Što se tiče kliničke procene, nivo BNP je davao bolji uvid u prognozu bolesnika uprkos tradicionalnoj proceni rizika NYHA klasifikacijom.

Generalno, mnoge studije su pokazale pored dijagnostičkog i prediktivni značaj BNP-a (72, 73). Skorašnji podaci ukazuju da BNP nije samo indikator smanjene funkcije leve komore, on takođe može biti i prediktor remodelovanja leve komore (74).

Biomarkeri koji se testiraju kod pacijenata sa SI su u naglom porastu jer pored nabrojanih uloga, mogu biti i odlični pomagači u smernicama za lečenje bolesnika sa SI, mada ima i kontroverzi nalaza (65). Dve meta analize (75, 76) su pokazale značajno poboljšanje preživljavanja kod terapije vođene natriuretskim peptidima (NP). U studiji koja je obuhvatala 1.726 bolesnika, NP-vođeno lečenje je poređeno sa uobičajenim lečenjem i nađen je značajno niži mortalitet u prvoj grupi. Međutim, u ovoj studiji, NP-vođena terapija je bila od malog značaja u dve subgrupe pacijenata, starijih od 75 godina i onih sa srčanom insuficijencijom sa očuvanom EF.

Postavljanje korektne dijagnoze kod sumnje na SI je nekada vrlo teško i potvrđeno je u oko 40-50% slučajeva. Kada se rutinski uzetoj istoriji bolesti, kliničkom pregledu, rendgenskom preledu doda i merenje plazma natriuretskih peptida dolazi do povećanja dijagnostičke tačnosti. Mada se određivanje natriuretskih peptida široko koristi u postavljanju rane dijagnoze hronične srčane insuficijencije, njihova uloga i korišćenje u akutnoj srčanoj insuficijenciji je još nedovoljna i nisu rutinski dostupni u hitnim službama čak i u razvijenim zemljama (77).

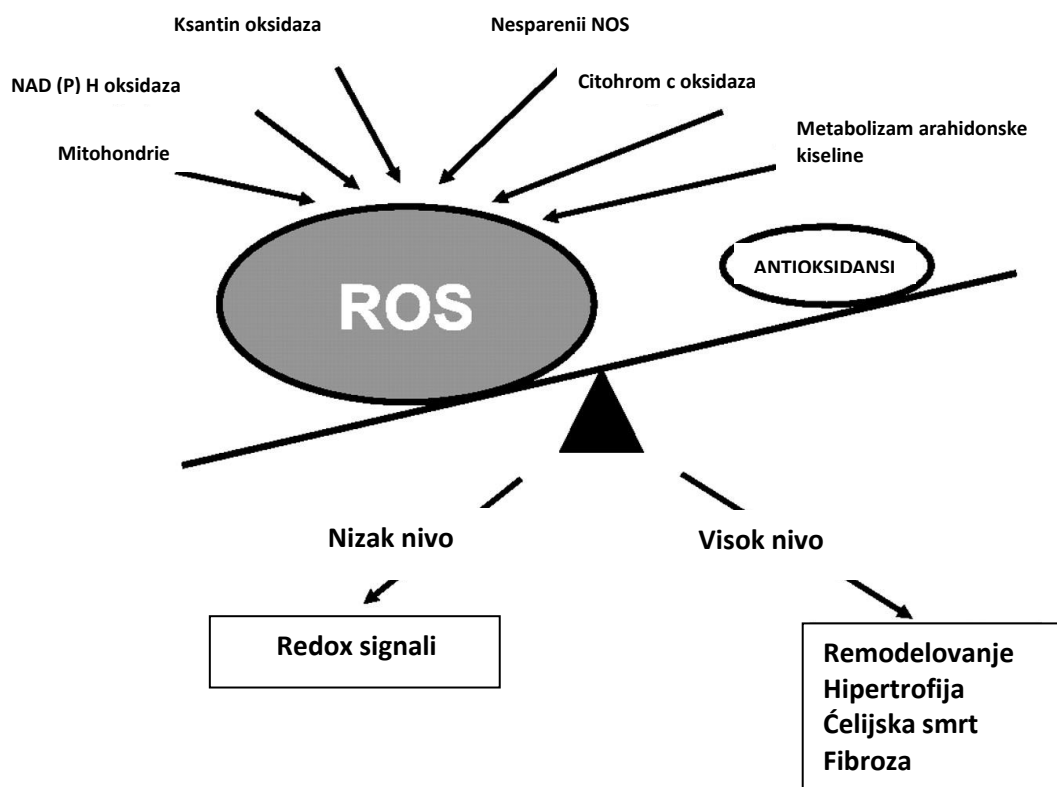
Danas postoji čitav niz novih biomarkera, kao što je solubilni ST2, faktor rasta (GDF)-15, Galektin-3 koji imaju potencijal u određivanju prognoze van uspostavljenih natriuretskih peptida, ali je njihova uloga još uvek delimično određena i potrebno je da bude dokazana kliničkim studijama.

Progresija SI je složen proces u koji je uključeno više bioloških mehanizama kao što su zapaljenje, oksidativni stres, neurohumoralna aktivacija, vaskularno remodelovanje, oštećenje miocita i dr. Nekoliko studija je procenjivalo delovanje više srčanih biomarkera istovremeno u cilju dobijanja komplementarne prognostičke informacije koja bi se mogla koristiti za poboljšanje stratifikacije rizika bolesnika sa SI (78, 79).

1.5. Oksidativni stres

Tokom proteklih nekoliko decenija kliničke i eksperimentalne studije su pokazale da oksidativni stres ima značajnu ulogu u srčanoj insuficijenciji, odnosno one sugerišu da je oksidativni stres „ključni igrač“ u nastanku srčane insuficijencije sa složenijom ulogom nego što se ranije verovalo (80).

Oksidativni stres se definiše kao disbalans između proizvodnje reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) u odnosu na antioksidantnu odbranu i igra značajnu ulogu u patofiziologiji srčanog remodelovanja i srčanoj insuficijenciji (81, 82).



Slika 2. Enzimski izvori ROS (eng. *reactive oxygen species*) reaktivnih vrsta kiseonika i njihove patofiziološke uloge; NOS=azot oksid sintaza. (Preuzeto i modifikovano iz reference (80))

Ćelijski izvori ROS uključuju srčane miocite, endotelne ćelije i neutrofile. Unutar srčanih miocita, ROS se mogu generisati u respiratornom lancu, tokom transporta elektrona na unutrašnjoj membrani mitohondrija, ili nastaju kao produkt aktivnosti različitih enzima kao što su NADPH oksidaze, ksantin oksidaze i NO sintaze. U SI raste produkcija ROS u mitohondrijama, a hronično povećanje ROS dovodi do daljeg oštećenja mitohondrija što indukuje dodatno generisanje slobodnih radikala, oštećenje mitohondrijalne DNA, kao i štećenje različitih ćelijskih struktura (83).

Međutim, mehanička veza između oksidativnog stresa i srčane insuficijencije još uvek nije dovoljno jasna. ROS su normalni nusprodukti aerobnog metabolizma. Oni mogu da izmene aktivnosti raznih intracelularnih proteina i signalnih puteva uključujući esencijalne proteine koji utiču na miokardnu kontrakciju, sarkoplazmatski retikulum, Ca kanale, proteinske miofilamente kao i signalne puteve koji dovode do miocitnog rasta. Do oksidativnog stresa dolazi kada proizvodnja ROS prevazilazi kapacitet antioksidativnih sistema odbrane. Postoje znatni dokazi koji ukazuju da je nivo oksidativnog stresa uvećan i sistemski i u miokardu kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Oksidativni stres, kao što je već rečeno, može se javiti zbog smanjenog antioksidativnog kapaciteta i/ili povećane proizvodnje ROS, a koji nastaju zbog povećanog rastezanja, neurohumoralne stimulacije i/ili inflamatornih citokina (faktor nekroze tumora-TNF, interleukin IL-1) (50). Izražena mitohondrijalna proizvodnja ROS u miocitima je pokazana na eksperimentalnim modelima sa srčanom insuficijencijom (82). U kultivisanim srčanim miocitima ROS stimuliše hipertrofiju, reekspresiju fetalnih gena i apoptozu. Takođe, ROS može da moduliše proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena i može biti okidač porasta matriksnih metaloproteinaza (MMP) i njihove aktivacije (80). U srčanoj insuficijenciji ROS takođe deluje i na perifernu vaskularnu mrežu smanjivanjem biorasploživosti NO, odnosno endotelnu disfunkciju, a kliničke studije sugerišu da je endotelna disfunkcija nezavisno povezana sa lošim dugoročnim ishodom kod pacijenata sa SI. Ova i druga zapažanja dovela su do tvrdnje da strategija kojom se smanjuje ROS može imati terapijski značaj kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (84, 85).

U uslovima oksidativnog stresa, neadekvatni antioksidantni odbrambeni mehanizmi (smanjena aktivnost super-oksid dizmutaze (SOD), katalaze i dr) ili redukcija koncentracije endogenih antioksidanasa (vitamin E, ascorbinska kiselina i glutation) mogu povećati nivo ROS.

Preterana proizvodnja ROS prevazilazi antioksidantni kapacitet odbrane i može dovesti do morfoloških ili funkcionalnih promena u srcu koji mogu da se manifestuju kao srčana disfunkcija. S toga se evaluacija ejskione frakcije leve komore može smatrati kao pomoć za bolje razumevanje uticaja oksidativnog stresa na srce (86).

Tako su Hill i Singal u svojoj studiji pokazali da je SI nastala nakon STEMI udružena sa antioksidantnim deficitom povećavajući oksidativni stres. Ove promene koreliraju sa hemodinamskom funkcijom, sugerišući njihovu ulogu u patogenezi srčane disfunkcije (82).

Kada se prekorači kapacitet antioksidanata (npr. SOD, katalaza, glutathion peroksidaza (GPx), hem oksigenaza (HO), paraoksonaze (PON)) dolazi do oksidativnog stresa koji može dovesti do aterogeneze (83).

Markeri oksidativnog stresa su široko proučavani u hroničnoj srčanoj insuficijenciji, ali je njihova uloga u predikciji rane sistolne disfunkcije posle STEMI velika nepoznanica i izazov za istraživače.

2. CILJEVI ISTAŽIVANJA

Ciljevi studije su da se kod bolesnika sa prvim STEMI infarktom lečenih metodom primarne PCI:

- Utvrdi značaj vremenskog perioda od započinjanja anginoznih tegoba do izvođenja perkutane koronarne intervencije za razvoj sistolne disfunkcije leve komore
- Utvrdi značaj koronarografskog nalaza (stepen otvorenosti infarktne arterije, broj značajno suženih koronarnih arterija, vrsta infarktne arterije) na razvoj sistolne disfunkcije leve komore
- Odrede prediktori sistolne disfunkcije leve komore
- Utvrdi uticaj stepena sistolne disfunkcije na prognozu bolesnika
- Utvrdi uticaj sistolne disfunkcije leve komore na intrahospitalnu i jednogodišnju prognozu bolesnika

3. MATERIJAL I METODE

Studija pripada prospektivnim, opservacionim, unicentričnim, kliničkim studijama. Sprovedene je na odeljenju Urgentne kardiologije Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Primarna PCI je izvođena u Sali za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Ehokardiografski pregledi su rađeni u Ehokardiografskom kabinetu odeljenja Urgentne kardiologije, aparatom VIVID E9 (General Electric). Protokol ispitivanja je odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svi bolesnici su pre uključivanja u studiju dali pismeni pristanak.

3.1. Ispitivana populacija

U studiju je uključeno 353 bolesnika sa prvim akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom koji su lečeni metodom primarne PCI, a koji su ispunjavali kriterijume za uključivaje u studiju, u periodu od septembra 2010. godine do marta 2015. godine.

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda je postavljena na osnovu prisustva kriterijuma za dijagnozu STEMI (15):

1. anamnestičkog podatka o trajanju anginoznog bola ≥ 20 minuta;
2. elektrokardiografskih promena: elevacija ST-segmenta, merena u J tački, u dva susedna odvoda ≥ 0.25 mV kod mušaraca mlađih od 40 godina, ≥ 0.2 mV kod muškaraca starijih od 40 godina ili ≥ 0.15 mV kod žena u odvodima V2–V3 i/ili ≥ 0.1 mV u drugim odvodima, odnosno pojave novonastalog bloka leve grane;
3. povišenih vrednosti kardiospecifičnih enzima: kreatin kinaze (CK) (iznad 99-og percentila maksimalne referentne vrednosti) i troponin I ($> 0,1\mu\text{g/l}$).

Osnovni kriterijumi za *uključivanje* bolesnika u studiju su bili: prvi STEMI, primarna PCI izvedena unutar 12h od početka simptoma.

Sa druge strane, kriterijumi za *isključivanje* iz studije su bili: prisustvo kontraindikacija za dvojni antiagregacionu terapiju i primenu kontrastnog sredstva, nemogućnost potpisivanja pristanka za izvođenje intervencije, prethodna koronarna revaskularizacija - PCI ili CABG (engl. *Coronary Artery Bypass Graft*), aortokoronarno premošćenje, kardiogeni šok pri prijemu, primarna kardiomiopatija, blok leve grane, hemodinamski značajna valvuarna oboljenja srca, implantirani stalni pace maker, komorbiditeti sa očekivanom dužinom života < 6 meseci, neuspela PCI (nemogućnost uspostavljanja protoka kroz infarktenu arteriju nakon primarne PCI-TIMI 0) i smrtni ishod pre urađenog ehokardiografskog pregleda.

U akutnoj fazi lečenja svi bolesnici sa STEMI su dobili preporučenu dozu „punjenja“ (engl. *loading dose*) dvojne antiagregacione terapije i to klopidogrela 600 mg i aspirina 300 mg per os kao i i.v. bolus heparin pre primarne PCI (87). Po završenoj intervenciji lečenje je nastavljeno primenom dvojne antiagregacione terapije, aspirina i klopidogrela, a kod nekih bolesnika su ordinirani blokatori GP IIb/IIIa receptora koji su bolesnici dobijali i.c. ili/i putem i.v. infuzije naredna 24h. Indikaciju za njegovo primenu postavljao je interventni kardiolog. Potom je bolesnicima ordinirana i ostala terapija za lečenje STEMI kao što su beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-I), statini, nitrati, diuretici, preparati digitalisa, antiaritmici i dr. prema stanju bolesnika i kliničkom nalazu.

3.2. Protokol studije

Bolesnicima koji su ispunjavali uslove za ulazak u studiju analizirane su: **kliničke karakteristike** koje su obuhvatale: demografske karakteristike - pol, starosna dob, telesna visina, telesna težina, indeksa telesne mase (engl. *body mass index; BMI*)- bolesnici sa BMI ≥ 30 kg/m² smatrani su gojaznim, faktore rizika za koronarnu bolest – arterijska hipertenzija (HTA), dijabetes melitus (DM), povišene masnoće (HLP), pušenje, gojaznost i porodična predispozicija za koronarnu bolest. Takođe su analizirane i prethodne kardiovaskularne bolesti (KVB) i to: angina pectoris (AP), cerebrovaskularni inzult (CVI) i bolest perifernih arterija. Analizirano je i vreme trajanja bola u grudima od trenutka njegovog pojavljivanja do izvođenja interventne procedure (prve inflacije balona) – ishemijsko vreme.

U okviru **fizikalnog pregleda** pri prijemu procenjavano je i hemodinamsko stanje bolesnika koje je obuhvatalo vrednosti krvnog pritiska (TA) i srčane frekvence (SF), potom je procenjavano prisustvo SI i stepen njene težine korišćenjem klasifikacije po Killip-u gde je: Klasa I - nema kliničkih znakova srčane insuficijencije, Klasa II - pukoti na plućima koji zahvataju do 50% plućnih polja, sinusna tahikardija ili S3 (galop), Klasa III - plućni edem i Klasa IV - kardiogeni šok (4).

Svim bolesnicima je po prijemu u bolnicu, odnosno neposredno pre primarne PCI urađen 12-to kanalani **EKG** gde je analizirana veličina ST-segment elevacije i poremećaji srčanog ritma i provođenja.

Laboratorijsko ispitivanje je obuhvatilo biohemijske analize kao što su: prijemna glikemija, krvna slika, fibrinogen, C-reaktivni protein (CRP), ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi, kreatin kinaza i/ili troponin I, BNP. Procenjavana je i jačina glomerulske filtracije, eGFR (eng. *estimated glomerular filtration rate*). Vrednosti eGFR < 60 ml/min smatrane su bubrežnom insuficijencijom (88). Takođe su registrovane prijemne vrednosti hemoglobina (Hgb) i praćen je njegov pad tokom hospitalizacije, a smatran je značajnim ukoliko je bio ≥ 3 g/dL (89). U okviru posmatrane podgrupe bolesnika, pri prijemu su određivani i markeri oksidativnog stresa – catalaza (CAT), superoksid dizmutaza (SOD), glutation reduktaza (GR) i ukupne tiol grupe.

Koronarografski nalaz i primarna PCI: Koronarna angiografija i primarna PCI su izvođene standardnim tehnikama (90). Bolesnicima je ordinirana terapija pre i posle primarne PCI prema važećim preporukama (87). Primarna PCI je bila izvedena unutar 12h od pojave bola u grudima od strane iskusnog tima za izvođenje ove intervencije. Angiografska procena uspešnosti reperfuzije, odnosno ponovnog protoka kroz infarktenu arteriju, IRA (engl: *infarct-related artery*) vršen je prema TIMI klasifikaciji protoka (engl. *Thrombolysis in myocardial infarction*; TIMI), kao što je prikazano u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Angiografska procena uspešnosti reperfuzije –TIMI flow grade
Preuzeto i modifikovano prema referenci (91)

Gardus 0 *Kompletna okluzija* infarktne arterije;

Gradus 1 *Minimalna perfuzija*. Kontrast prolazi kroz infarktnu arteriju, ali je ne ispunjava do kraja;

Gradus 2 *Parcijalna perfuzija*. Kontrast prolazi do kraja kroz infarktnu arteriju, ali sa sporijim i slabijom protkom kontrasta u poređenju sa zdravom arterijom;

Gradus 3 *Kompletna perfuzija* infarktne arterije sa normalnim protokom.

TIMI protok je praćen pre i posle intervencije. Uspešna reperfuzija kroz IRA je bila definisana uspostavljanjem TIMI 3 protoka. TIMI 0 protok kroz infarktnu arteriju nakon PCI je bio ekskluzioni kriterijum.

Analizom angiograma određivana je infarktne arterije - glavno stablo leve koronarne arterije (engl. *left main*; LM), leva prednja silazna koronarna arterija (engl. *left anterior descending artery*; LAD), cirkumfleksna koronarna arterija (engl. *circumflex artery*; Cx) i desna koronarna arterija (engl. *right coronary artery*; RCA) i njihove grane, lokalizacija lezije odgovorne za infarkt (engl. *culprit lesion*), stepen suženja „culprit“ lezije, broj značajnih lezija u infarktnoj arteriji, broj obolelih koronarnih arterija prema kome je procenjivan stepen bolesti na jedno-, dvo- i trosudnu koronarnu bolest. Koronarne arterije na kojima je utvrđeno suženje $\geq 50\%$ (LM) i $\geq 70\%$ dijametra (LAD, Cx i RCA) ili prisustvo ovakvih lezija na velikim granama (dijametar ≥ 2.5 mm) glavnih koronarnih arterija smatrane su značajnim.

Nakon učinjene primarne PCI analizirano je da li je rađena PCI sa implantacijom stenta ili balon angioplastika (POBA). Tkođe je analizirana vrsta implantiranog stenta - metalni stent (engl. *bare-metal stent*; BMS) ili stent sa oslobađanjem leka (engl. *drug-eluting stent*; DES), broj implantiranih stentova, dužina i širina stentova, istovremena primarna PCI infarktne i neinfarktne arterije, aspiracija tromba, primena inhibitora GP IIb/IIIa receptora.

U okviru studije formirana je i *podgrupa* od 148 bolesnika kod kojih je vršeno poređenje biomarkera različitog mehanizma nastajanja i procenjivan njihov prediktivni uticaj za razvoj SDLK i SI tokom hospitalizacije. Analizirani su sledeći biomarkeri: markeri oksidativnog stresa - CAT, GR, SOD i tiol grupe, markeri nekroze – CK,

markeri rastezanja - BNP, markeri inflamacije - sedimentacija, CRP, leukociti, neutrofili i fibrinogen.

Karakteristike intrahospitalnog toka: Pored SI pri prijemu praćeni su i novonastali simptomi i znaci SI koji su se razvili tokom hospitalizacije procenjivani prema Killip klasifikaciji I-IV.

EKG - je rađen pre primarne PCI i ponovljan 60 minuta nakon intervencije. Redukcija ST-segment elevacije $\geq 50\%$ posle intervencije u odnosu na prijemnu je procenjivana kao *značajna rezolucija ST-segment elevacije (STR)* (92). Praćeni su i poremećaji srčanog ritama: novonastala aritmija absoluta i ventrikularni poremećaji srčanog ritma - ventrikularna tahikardija (VT) i sekundarana ventrikularna fibrilacija (VF) kao i pojava novonastalog bloka desne grane, AV blokova i stepen njihove težine.

Ehokardiografski pregled – transtoraksni ehokardiografski pregled je rađen od 3-5 dana hospitalizacije. U okviru ehokardiografskog pregleda je merena enddiastolna i endsistolna dimenzija leve komore, dimenzija leve pretkomore, globalna sistolna funkcija leve komore - procenjena merenjem ukupne ejectione frakcije (EF) leve komore (po Simpsonon-ovoj metodi). Za analizu regionalne funkcije leve komore (LK) korišćen je 17-segmnetni model, a segmentna pokretljivost zidova LK je ocenjivana kao: normokinezija-1, hipokinezija-2, akinezija-3 i diskinezija-4. Na osnovu toga je izračunavan indeks pokretljivosti zidova leve komore (eng. *Wall Motion Score Index-WMSI*) kao zbir ocena svih segmenata podeljen brojem segmenata (46, 93).

Sistolna disfunkcija leve komore je označavana kada je $EF \leq 40\%$ (45, 94).

Na osnovu vrednosti EF bolesnici uključeni u studiju su podeljeni u dve grupe: **ispitivana grupa** u koju je uključeno 182 konsektivna bolesnika koji su imali sistolnu difunkciju leve komore sa ejectionom frakcijom, $EF \leq 40\%$ koji su bili hospitalizovani u periodu od oktobra 2010. godine do marta 2015. godine i **kontrolnu grupu** koju je sačinjavalo 171 konsektivnih bolesnika koji su imali $EF > 40\%$, odnosno bez SDLK hospitalizovanih u periodu od novembra 2012. godine do marta 2013. godine.

Tokom hospitalizacije praćena je pojava glavnih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, MACE (*engl. major adverse cardiac and cerebrovascular events*) koji su definisani kao skup smrtnog ishoda, reinfarkta, ponovne revaskularizacije ciljne arterije zbog ishemije i moždanog udara. Takodje je praćena i pojava rane tromboze stenta (akutna i subakutna) i mortaliteta.

Reinfarkt miokarda (re-IM) je definisan korišćenjem standardnih kriterijuma za infarkt miokarda sa i bez zupca Q. U toku prvih 48h, re-IM je definisan kao klinički događaj udružen sa re-elevacijom segmenta ST. Posle 48h od primarne PCI, re-IM sa ili bez zupca Q je definisan kao klinički događaj sa povećanjem CK-MB frakcije barem 2 puta u odnosu na prethodnu vrednost sa ili bez pojave patološkog zupca Q u ≥ 2 susedna odvoda (95).

Ponovna revaskularizacija infarktne - ciljne arterije (engl. *target vessel revascularisation* – TVR) zbog ishemije je definisano kao bilo koja ponovna perkutana intervencija ili hirurško premošćavanje bilo kog segmenta ranije tretiranog koronarnog krvnog suda (proksimalno ili distalno od ciljne lezije) (95).

Rana tromboza stenta prema Academic Research Consortium (Akademsko Istraživačko Udruženje) obuhvata akutnu (nastala unutar 24h) i subakutnu trombozu (od 24h-30 dana) od implantacije stenta. Kasna tromboza stenta je ona koja je nastala > 30 do godinu dana od implantacije i jako kasna tromboza stenta je ona koja se dešava > godinu dana (95).

Dijagnoza CVI je postavljana ukoliko se javio novonastali neurološki ispad koji je trajao duže od 24h, a nakon neurološkog pregleda i urađene kompjuterizovane tomografije (CT) endokranijuma (96).

Praćenje bolesnika tokom 1 godine

Svi bolesnici koji su ispunjavali kriterijume za ulazak u studiju su telefonski pozivani na kontrolne preglede posle mesec dana i u toku prve godine posle infarkta miokarda. Tokom praćenja je „izgubljeno“ 5 bolesnika sa kojima nije bilo moguće uspostaviti telefonski kontakt nakon izlaska iz bolnice i to 2 bolesnika iz grupe sa SDLK i 3 bolesnika iz grupe bez SDLK, tako da je definitivnu studijsku grupu činilo 348 bolesnika, i to 180 bolesnika sa $EF \leq 40\%$ i 168 bolesnika sa $EF > 40\%$.

Analizirana je pojava i datum nastanka sledećih neželjenih događaja:

Smrtnog ishoda (mortaliteta) - podaci su dobijeni od porodice bolesnika. Utrđivan je datum i razlog smrtnog ishoda.

Glavnih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja – MACE, gde je utvrđivana vrsta događaja i vreme njegovog nastanka.

Snaga studije

Veličina potrebnog uzorka je izračunata na osnovu statističkog izračunavanja dovoljnog broja jedinica posmatranja («sample size calculation») dobijena prema programu G*Power3. Potrebnim testiranjima će se omogućiti određivanje glavnih efekata i interakcija među grupama, a dovoljan uzorak za analizu sa minimalnom snagom studije $\geq 90\%$ je ukupno 346, odnosno Grupa 1=180 i grupa 2=166 ispitanika, za verovatnoću $p < 0.05$. Minimalna signifikantnost za verovatnoću, $\alpha = 0.05$ (2-p dvosmerno testiranje). Snaga studije za $1-\beta \geq 0,90$ (90% moć studije) u uzorku koji će se sastojati od 2 grupe, kreće se od 90% - 99%, a broj ispitanika, u zavisnosti od testa, broji od 300 do 346 u ukupnom uzorku za pomenutu snagu studije.

Ukupan broj ispitanika je $N=348$ ispitanika podeljen u 2 grupe od kojih studijska grupa ima 180, a kontrolna 168 ispitanika.

3.3.Statistička metodologija

U radu su primenjene statističke metode za obradu i analizu kako ukupnog uzorka tako i unutar grupa u odnosu na pojavu sistolne disfunkcije leve komore.

Analiza odnosa varijabli rađena je na osnovu deskriptivne statistike koja je korišćena da se sumiraju karakteristike analiziranih grupa po osnovnim demografskim, antropološkim, biohemijским i kliničkim karakteristikama, kao i pojedinačni i udruženi faktori rizika, predhodnim bolestima, rezultatima dijagnostičkih metoda, kao i analiza ishoda tokom jednogodišnjeg praćenja .

Univarijantne statističke metode:

- Atributivna obeležja/ varijable su upoređene korišćenjem χ^2 testa, testa proporcije, OR-odnosa šansi za odigravanje određenog događaja unutar grupa u odnosu na SDLK.
- Pokazatelji odnosa među grupama, kod kontinuiranih obeležja, korišćene su i analizirane mere varijabiliteta statističkih serija, intervali varijacije, standardna devijacija, koeficijent varijacije, a od mera centralne tendencije analizirane su aritmetička sredina, dok se kod podataka čija serija odstupa od normalne raspodele

zaključivalo nakon određivanja medijana, a kao podaci su prikazivani percentili, 25% do 75%, kao intervali pouzdanosti 95% sa donjom i gornjom granicom. I u slučaju normalne raspodele kontinuiranih varijabli, kao i u slučaju kontinuiranih obeležja koja odstupaju od normalne raspodele, odnosi su testirani adekvatnim testovima.

- Kontinuirane varijable su upoređivane korišćenjem ANOVA testa- jednofaktorska analiza varijanse- univarijantna analiza ispitivanja uticaja odabranog prediktora na nezavisnu varijablu, ili Kruskal Wallis Z test (za promenljive koje nemaju normalnu raspodelu), Mann Witneu U test, Medijana test. Ispitivanje dva prediktora na zavisnu varijablu testiran je ANCOVA testom - za parametrijska obeležja (za nezavisne uzorke).
- Spirmanova i Pirsonova korelaciona analiza ispitivanja međusobnog uticaja odabranih varijabli, odnosa visine EF sa demografskim, antropološkim, biohemijskim i kliničkim karakteristikama, kao i sa rezultatima neinvazivnih dijagnostičkih metoda, zatim pojava srčane insuficijencije, kao i testiranje povezanosti vremena od početka bola do PCI, sa svim, tokom istraživanja prikupljenim obeležjima.
- Odd Ratio (OR), relativni rizik (RR) korišćeni su za identifikaciju i kvantifikaciju faktora rizika unakrsnim odnosima-odnosima šansi.

Multivarijantne statističke metode:

- Multivarijanta regresiona analiza - logistička regresiona analiza (za dihotomnu zavisnu varijablu) - izdvajanje prediktora i moć njihovog uticaja, pre koje je rađena analiza multikolinearnosti, radi isključivanja varijabli sa ovom osobinom iz dalje analize.
- Kaplan-Meier za prikaz kumulativne verovatnoće preživljavanja - za ispitivanje verovatnoće preživljavanja (poređenje dva ili više događaja i izračunavanje mogućnosti njihovog odigravanja u određenom vremenu praćenja, a Log Rank test za izračunavanje razlike u ukupnom preživljavanju između dve grupe (formirane u odnosu na pojavu SDLK) u odnosu na pojavu MACE i smrtnog ishoda.
- Cox-ova regresiona analiza za izdvajanje prediktora među demografskim, antropološkim, biohemijskim i kliničkim karakteristikama, pojedinačnim i udruženim faktorima rizika, predhodnim bolestima, kao i među rezultatima dijagnostičkih metoda i moć njihovog uticaja na pojavu smrtnog ishoda, odnosno neželjenog događaja u posmatranom vremenu praćenja.

- R.O.C. (*receiver-operating characteristic*) kriva – određivanje senzitivnosti i specifičnosti, kao i analiza uticaja prediktora i moć njihovog uticaja na zavisnu varijablu. Za određivanje najbolje granične vrednosti (cut-off values) za ispitivane biohemijske parametre u predikciji snižene EF tj. ($EF \leq 40\%$), korišćena je receiver-operating characteristic (ROC) analiza. Na osnovu ovih analiza su određene koncentracije koje su imale najbolju kombinaciju senzitivnosti i specifičnosti.

P vrednosti < 0.05 su prihvaćene kao značajne. Statistička obrada i analiza urađena je u SPSS-u ver. 22.0 (SPSS , Inc, Chicago, IL).

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitivanih bolesnika

Od 348 bolesnika sa prvim STEMI lečenih metodom primarne PCI, 180 je imalo sistolnu disfunkciju leve komore koja je definisana ejakcionom frakcijom $EF \leq 40\%$, dok je 168 bolesnika bilo sa $EF > 40\%$.

Osnovne karakteristike bolesnika prikazane su u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Osnovne karakteristike bolesnika

| Obeležja | Ukupno | EF≤40% | EF>40% | χ^2 sign, p |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Demografski podaci | | | | |
| Starost (godine) | 58.19±11.15 58 (29-85) | 58.1±11.36 58 (33-84) | 58.3±10.9 59 (29-82) | 0.858 |
| Žensko, n (%) | 76 (21.8) | 29 (16.1) | 47 (28.0) | 0.007** |
| BMI (kg/m ²)† | 27.71±4.08, 27.18 (15.94-41.51) | 27.78±3.92, 27.46 (15.94-40.1) | 27.63±4.27, 27.2 (17.6-41.51) | 0.752 |
| Faktori rizika | | | | |
| Pušenje, n (%) | 214(61.5) | 108(60.0) | 106(63.1) | 0.553/ns |
| HTA, n (%) | 227(65.2) | 115(63.9) | 112(66.7) | 0.587/ns |
| DM, n (%) | 79(22.7) | 40(22.2) | 39(23.2) | 0.825/ns |
| HLP, n (%) | 238(68.4) | 123(68.3) | 115(68.5) | 0.981/ns |
| Hereditet, n (%) | 109(31.3) | 52(28.9) | 57(33.9) | 0.311/ns |
| Gojaznost, n (%) | 94(27.0) | 51(28.3) | 43(25.6) | 0.565/ns |
| Broj faktora rizika (%) | | | | |
| 1 | 41(11.8) | 21(11.7) | 20(11.9) | 0.853/ns |
| 2 | 105(30.2) | 56(31.1) | 49(29.2) | |
| 3 | 108(31.0) | 54(30.0) | 54(32.1) | |
| 4 | 65(18.7) | 36(20.0) | 29(17.3) | |
| 5 | 20(5.7) | 8(4.4) | 12(7.1) | |
| 6 | 3(0.9) | 1(0.6) | 2(1.2) | |
| Predhodne bolesti | | | | |
| CVI (%) | 6(1.7) | 5(2.8) | 1(0.6) | OR=4.77 |
| AP (%) | 44(12.6) | 28(15.6) | 16(9.5) | OR=1.75 |
| BPA (%) | 2(0.6) | 1(0.6) | 1(0.6) | OR=0.93 |

Prosek±SD; Medijana, (min-max), OR (eng. odd ratio), odnos šansi; BMI=(engl. body mass index), indeks telesne mase; HTA=hipertenzija; DM=diabetes mellitus; HLP=hiperlipoproteinemia; CVI=cerebrovaskularni inzult; AP=angina pectoris; BPA=bolest perifernih arterija

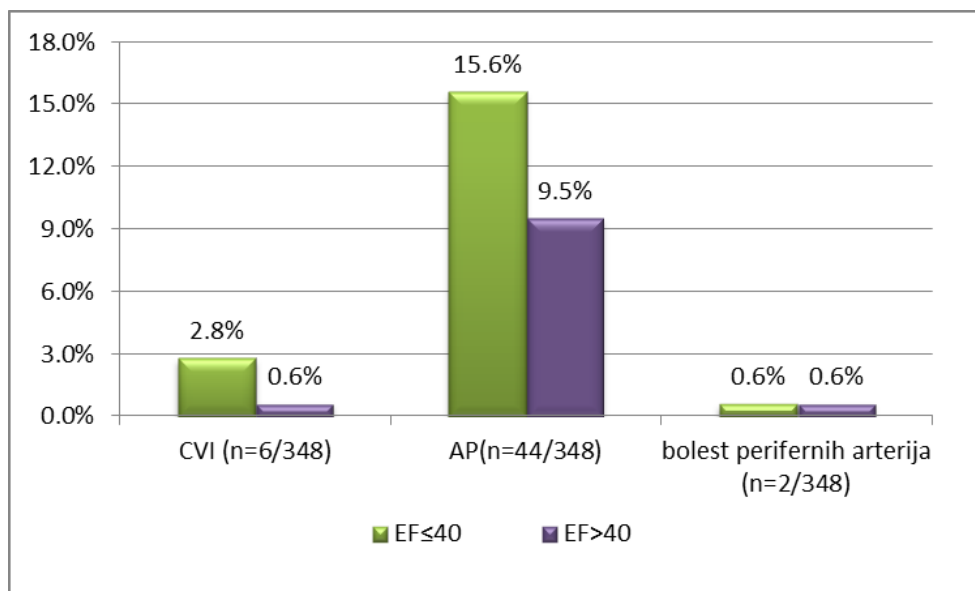
Prosečna starost bolesnika je bila 58 godina i nije bilo značajne razlike između grupa. Dominirao je muški pol u odnosu na ženski (78.2% vs 21.8%). Ženski pol je bio zastupljeniji u grupi sa EF > 40% (p<0.007).

Nije bilo značajne razlike u zastupljenosti pojedinih faktora rizika između grupa, kao ni u njihovom broju, tako da su ispitivane grupe bile homogene. Najučestaliji faktor rizika je hiperlipidemija, a potom hipertenzija i pušenje

Kada smo analizirali prisustvo prethodnih kardiovaskularnih bolesti našli smo da je CVI imalo 6 (1.7%) bolesnika u ukupnom uzorku, od tog broja 5 (2.8%) u grupi sa EF ≤ 40%, a jedan bolesnik (0.6%) u grupi sa EF > 40 % (p=ns). Verovatnoća za pojavu SDLK je bila viša za 4.8 puta kod bolesnika sa prethodnim CVI-om.

Angina pectoris je bila zastupljenija u grupi sa SDLK, ali ne i na nivou statističke značajnosti. Verovatnoća za pojavu SDLK je bila viša za 75% kod pacijenata sa prethodnom AP.

Predhodnu bolest perifernih arterija je imao podjednak broj bolesnika u obe grupe. Ona povećava verovatnoću za pojavu SDLK za 7% (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Zastupljenost prethodnih KVB u ispitivanoj grupi bolesnika

4.2. Klinički parametri bolesnika

Analizom kliničkih parametara pri prijemu nismo registrovali značajnu razliku između grupa u visini sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, dok je srčana frekvencija bila značajno viša u grupi sa $EF \leq 40\%$ ($p < 0.037$) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Kliničke karakteristike bolesnika

| Obeležja | EF \leq 40% | | EF $>$ 40% | |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Karakteristike pri prijemu | | | | |
| | Prosek \pm SD | Donja-Gornja | Prosek \pm SD | Donja-Gornja |
| Ishemijsko vreme (min) | 342.1 \pm 185.6 M=300 | 314.78-369.4 | 261.5 \pm 169.9, M=180 | 235.63-287.4 p<0.0001**† |
| TAS (mmHg) | 137.28 \pm 24.41 | 133.69-140.87 | 140.24 \pm 24.16 | 136.6-143.9 |
| TAD (mmHg) | 85.69 \pm 14.06 | 83.63-87.76 | 86.99 \pm 14.05 | 84.85-89.13 |
| SF (min) | 83.78 \pm 16.37 | 81.38-86.19 | 80.22 \pm 15.34 | 77.88-82.56 p<0.037* |
| | Ukupno(%) | EF \leq 40% | EF $>$ 40% | χ^2 sign, p |
| Pri prijemu (%) | | | | |
| Killip 1 | 311 (89.4) | 150 (83.3) | 161 (95.8) | 0.000*** |
| Killip \geq 2 | 37 (10.6) | 30 (16.7) | 7 (4.2) | |
| 2 | 36 (10.3) | 29 (16.1) | 7 (4.2) | 0.001** |
| 3 | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | |
| Tokom hospitalizacije (%) | | | | |
| Killip 1 | 326 (93.7) | 161 (89.4) | 165 (98.2) | 0.001** |
| Killip \geq 2 | 22 (6.3) | 19 (10.6) | 3 (1.8) | |
| 2 | 17 (4.9) | 15 (8.3) | 2 (1.2) | 0.009** |
| 3 | 4 (1.2) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | |
| 4 | 1 (0.3) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | |

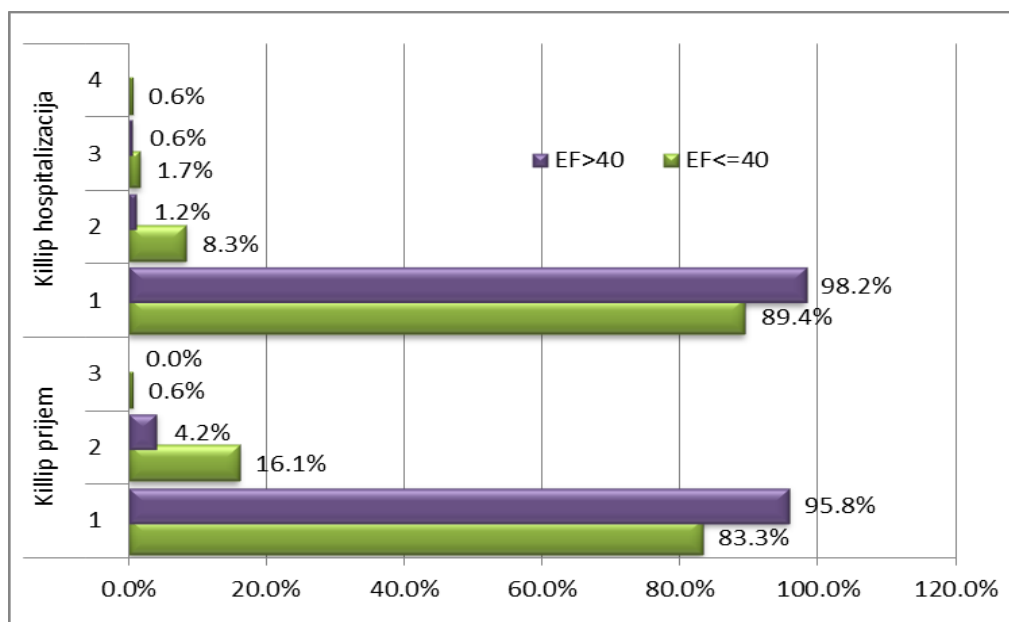
M=Medijana, 95% interval (donja-gornja granica), F*test ANOVA, † Neparometrijski test- Mann Whitney U, TAS=sistolni krvni pritisak; TAD=dijastolni krvni pritisak; SF=srčana frekvencija

Pratili smo i analizirali pojavu srčane insuficijencije pri prijemu u bolnicu, pre izvođenja primarne PCI. Stepenn srčane insuficijencije je procenjivan prema Killip klasifikaciji od I-IV.

Od ukupnog broja bolesnika bez srčane insuficijencije pri prijemu (Killip 1), bilo je 311 (89.4%) bolesnika, a od tog broja 150 (83.3%) u grupi sa $EF \leq 40\%$ i 161 (95.8%) u grupi sa $EF > 40\%$ što je bila visoko statistički značajna razlika između posmatranih grupa ($p < 0.0001$).

Killip klasu II srčane insuficijencije je imalo 36 (10.3%) bolesnika i to 29 (16.1%) u grupi sa SDLK i 7 (4.2%) u grupi bez SDLK što je bilo statistički značajno manje, dok je samo jedan bolesnik imao edem pluća (Killip III) i to u grupi sa $EF \leq 40\%$. Bolesnici sa kardiogenim šokom pre primarne PCI nisu uključeni u studiju. Kada se zbirno pogledaju Killip klase uočava se da je značajno više pacijenata sa višim stepenom Killip klase bilo u grupi sa $EF \leq 40\%$, odnosno sa SDLK ($p < 0.001$).

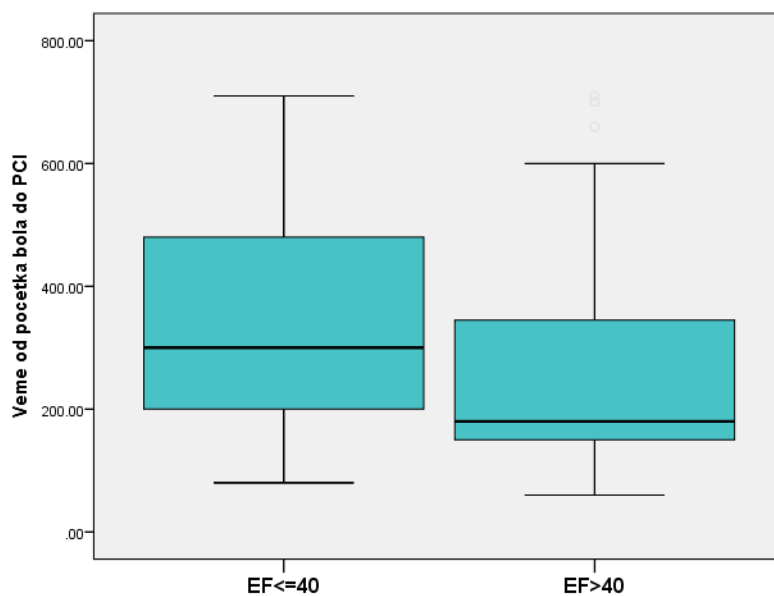
U ukupnoj grupi bolesnika, bez srčane insuficijencije tokom hospitalizacije je bilo 326 (93.7%) bolesnika i to 161 (89.4%) u grupi sa $EF \leq 40\%$ i 165 (98.2%) bolesnika u grupi sa $EF > 40\%$. Srčana insuficijencija (Killip klasa ≥ 2) se javila kod 22 (6.3%) bolesnika u ukupnom uzorku, od tog broja 19 (10.6%) u grupi sa $EF \leq 40\%$, dok je statistički značajno manje, odnosno 3 (1.8%) bolesnika bilo u grupi sa $EF > 40\%$. Od tog broja Killip II je imalo ukupno 17 (4.9%) bolesnika, i to značajno češće u grupi sa SDLK. Killip III je ukupno imalo 4 bolesnika, 3 (1.7%) u grupi sa $EF \leq 40\%$, a 1 (0,6%) bolesnik u grupi sa $EF > 40\%$ ($p < 0.009$). Killip IV je imao samo jedan bolesnik u grupi sa $EF \leq 40\%$ (**Grafikon 2**)



Grafikon 2. Prisustvo Killip klase pri prijemu i tokom hospitalizacije u posmatranim grupama

Na osnovu ovih rezultata možemo da zaključimo da se srčana insuficijencija i pri prijemu i tokom hospitalizacije značajno češće javljala u grupi sa SDLK.

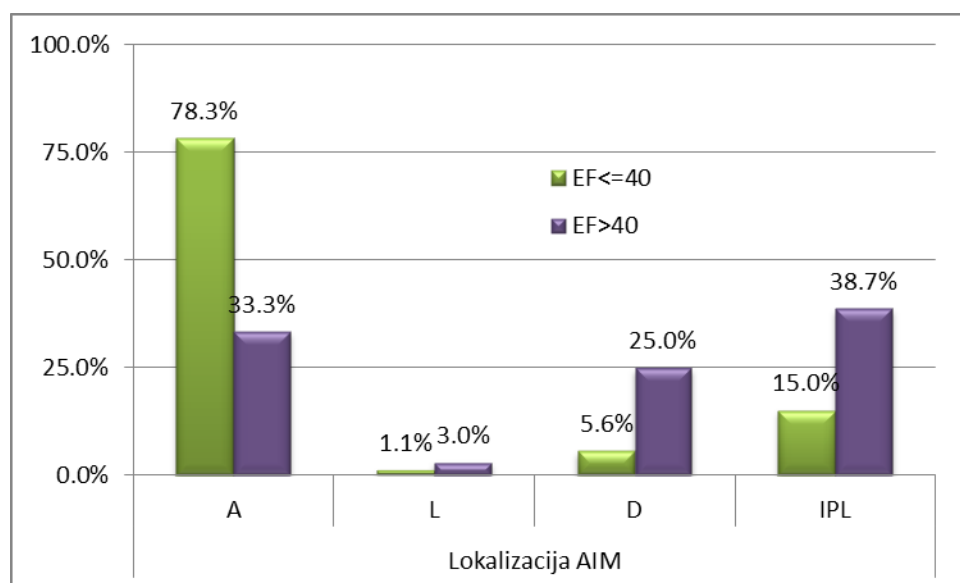
Na **Grafikonu 3** se može videti prosečno ishemijsko vreme (vreme od početka anginoznih tegoba do primarne PCI) u posmatranim grupama, koje je statistički značajno duže u grupi bolesnika koji su razvili SDLK, nego u grupi bez SDLK ($p < 0.0001$).



Grafikon 3. Prosečna dužina ishemijskog vremena u posmatranim grupama

4.3. Elektrokardiografske karakteristike bolesnika

Prednja (anteriorna) lokalizacija STEMI je bila statistički značajno češća u grupi sa $EF \leq 40\%$, dok je dijafragmalna, lateralna i inferoposterolateralna lokalizacija infarkta bila prisutnija u grupi sa $EF > 40\%$ (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. Distribucija lokalizacije infarkta u ispitivanim grupama

Statistički značajno više bolesnika sa infarktom desne komore je bilo u grupi sa $EF > 40\%$ u odnosu na grupu sa SDLK (3.9% vs 13.1%) ($p < 0.002$).

Detaljnou analizom EKG-a snimljenih pre primarne PCI i nakon 1h od intervencije uočili smo da je ukupno 90.2% bolesnika imalo rezolucija ST-segment elevacije, a da je ona bila značajno češća u grupi bolesnika sa $EF > 40\%$ ($p < 0.0001$).

Novonastali blok desne grane (RBBB) je imalo 13 bolesnika u grupi sa $EF \leq 40\%$, a samo jedan u grupi sa $EF > 40\%$ ($p < 0.003$).

Mada nije postojala statistički značajna razlika, učestaliji su bili bolesnici sa teškim ventrikularnim poremećajem ritma (VT i VF sec.) u grupi sa EF \leq 40% (6.7% vs 3.0%) u odnosu na grupu sa EF $>$ 40%.

Tabela 4. EKG parametri ispitivanih bolesnika

| Obeležja | Ukupno | EF \leq 40% | EF $>$ 40% | χ^2 sign, p |
|------------------------------|-----------|---------------|------------|------------------|
| Lokalizacija infarkta | | | | |
| Prednji (%) | 197(56.6) | 141(78.3) | 56(33.3) | 0.000*** |
| Lateralni (%) | 7(2.0) | 2(1.1) | 5(3.0) | |
| Dijafragmalni (%) | 52(14.9) | 10(5.6) | 42(25.0) | |
| Inferoposterolateralni (%) | 92(26.5) | 27(15.0) | 65(38.7) | 0.002** |
| infarkt DK (%) | 29(8,3) | 7(3,9) | 22(13,1) | |
| STR (%) | 314(90.2) | 152(84.4) | 162(96.4) | 0.000** |
| Blok desne grane (%) | 13(3.7) | 12(6.7) | 1(0.6%) | 0.003** |
| VT/VF sec. (%) | 17(4.9) | 12(6.7) | 5(3.0) | 0.110/ns |
| TAA (%) | 29(8.3) | 18(10.0) | 11(6.6) | 0.244/ns |
| AV blok (%) | 18(5.2) | 6(3.3) | 12(7.1) | 0.109/ns |
| Bez (%) | 330(94.8) | 174(96.7) | 156(92.9) | 0.442/ns |
| Stepen 1 (%) | 3(0.9) | 1(0.6) | 2(1.2) | |
| Stepen 2 (%) | 7(2.0) | 2(1.1) | 5(3.0) | |
| Stepen 3 (%) | 8(2.3) | 3(1.7) | 5(3.0) | |

DK=desnakomora; STR=rezolucija ST-segment elevacije; VT/VF=ventrikularna tahikardija/ventrikularna fibrilacija, TAA=tahiaritmija absoluta; AV=atrioventrikularni

Odnos šanse (OR) za pojavu teških ventrikularnih poremećaja srčanog ritma u grupi bolesnika sa SDLK je 2.3 puta viši u odnosu na grupu bez SDLK (OR=2.329, SE=1.722. 95% CI (0.81-6.76).

Apsolutna aritmija se češće javljala u grupi sa EF \leq 40% (10.0% vs 6.6%), ali ne i na nivou statističke značajnosti. Takođe, nije bilo značajne razlike između posmatranih grupa u pojavi AV blokova kao ni u njihovoj težini (**Tabela 4**).

4.4. Biohemijski parametri bolesnika

Analizom biohemijskih parametara našli smo da je maksimalna vrednost CK bila statistički značajno viša u grupi sa SDLK u odnosu na grupu sa EF > 40% ($p < 0.0001$) (**Grafikon 5**). Značajna razlika između grupa je postojala i u prosečnim vrednostima troponina I ($p < 0.0001$).

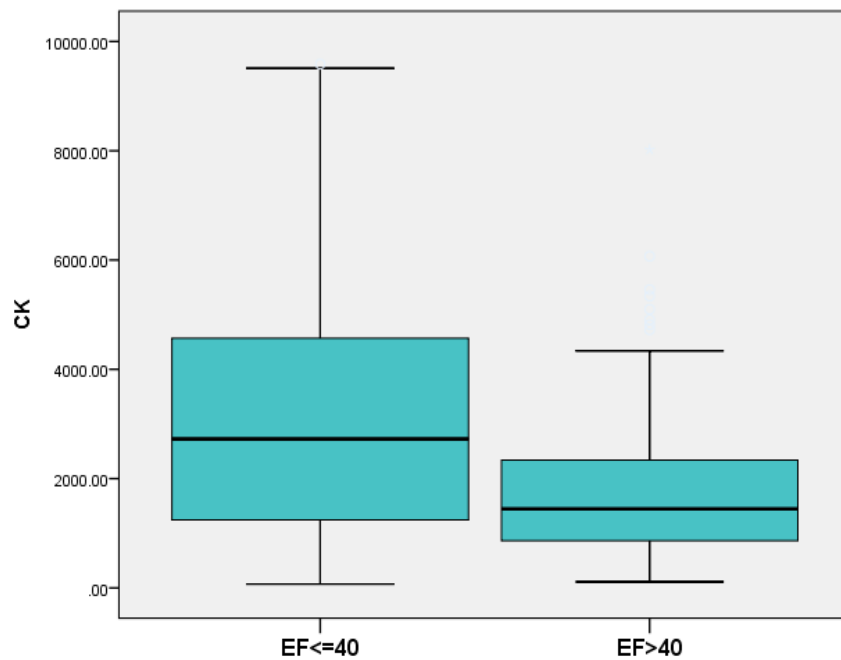
Tabela 5. Rezultati laboratorijskih analiza u ispitivanim grupama

| Obeležja | Ukupno | EF≤40% | EF>40% | F test,Z test |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|
| CK max (U/L) | 2485.04±1943.17 (m=1978.0) | 3173.27±2178.37 (m= 2698.0) | 1747.65±1304.60 (m= 1310.0) | 0.0001***† |
| TnI (µg/L) | 69.48±108.26 (m= 27.25) | 96.01±129.72 (m=41.46) | 45.60±59.45 (m= 18.59) | 0.0001***† |
| Holesterol (mmol/L) | 5.65±1.17 | 5.75±1.22 | 5.54±1.11 | 0.110/ns |
| HDL (mmol/L) | 1.14±0.39 (m=1.08) | 1.14±0.49 (m=1.06) | 1.13±0.3 (m=1.09) | 0.083/ns |
| LDL (mmol/L) | 3.72±1.09 (m=3.60) | 3.70±1.19 (m=3.55) | 3.75±0.97 (m= 3.62) | 0.635/ns†† |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1.87±1.36 (m= 1.52) | 1.74±1.29 (m=1.46) | 2.00±1.42 (m= 1.56) | 0.880/ ns†† |
| BNP (pg/ml) (ng/L) | 88.59±119.26 (m= 30.0) | 118.65±142.68 (m=53.0) | 48.01±56.14 (m=21.82) | 0.000***† |
| Glikemija) (mmol/L) | 8.02±3.5 (m=8.2) | 8.28±3.4 (m=8.8) | 7.75±3.6 (m=8.3) | 0.023*† |
| Leukociti (x10 ⁹ /L) | 13.02±3.37 (m=12.6) | 13.52 ±3.65 (m= 13) | 12.48±2.97 (m=12.2) | 0.007***† |
| Neutrofili (x10 ⁹ /L) | 77.86±9.50 | 78.37±9.86 | 77.31±9.10 | 0.296/ns |
| CRP (mg/L) | 24.17±36.65 (m= 8.8) | 28.40±40.67 (m=9.9) | 19,63±31,26 (m=7.9) | 0.000***† |
| Fibrinogen (g/L) | 2.50±0.93 (m=2) | 2.66±1.11 (m=2) | 2.32±0.64 (m= 2) | 0.006***† |
| Hemoglobin (g/L) | 139.2±13.1 (m=140) | 138.2±11.8 (m=139) | 140.3±14.2 (m= 141) | 0.136/ns |

M=Medijana, Prosek±SD (medijana) , F*test ANOVA, † Neparometrijski test- Z test , ††Mediana test.

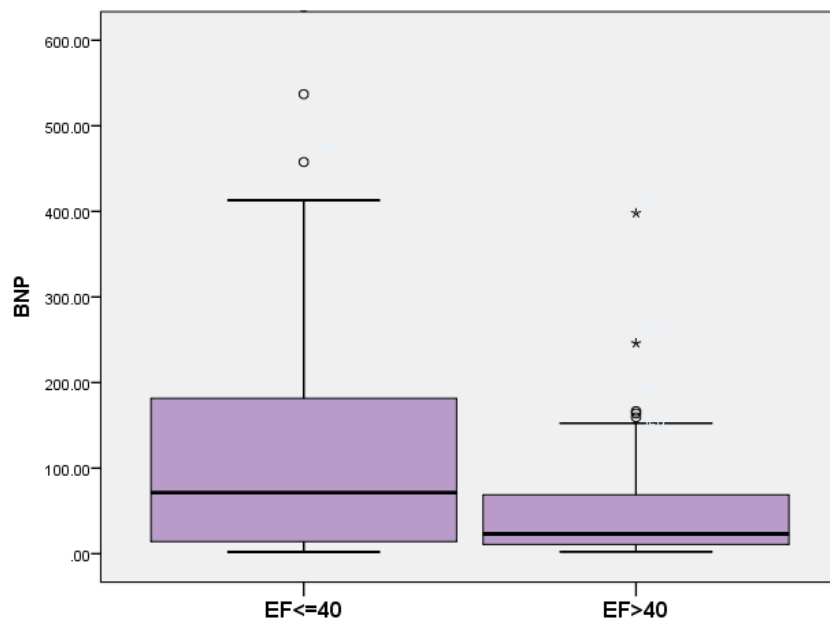
CK=kreatin kinaza; TnI=troponin I; HDL=(engl. *High Density Lipoprotein*.) lipoprotein visoke gustine; LDL=(engl. *Low density lipoprotein*), lipoprotein niske gustine; BNP=B-tip natriuretskog peptida.; CRP=C-reaktivni protein; Hgb=hemoglobin

Nisu dokazane značajne razlike između grupa u lipidnom statusu, prosečnim vrednostima hemoglobina i broju neutrofila ($p=ns$).



Grafikon 5. Prosek maksimalnih vrednosti CK u ispitivanim grupama

Vrednosti BNP su bile statistički značajno više u grupi sa $EF \leq 40\%$ (118.65 ± 142.68 vs 48.01 ± 56.14) ($p < 0.0001$) (**Grafikon 6**).



Grafikon 6. Vrednosti BNP-a u ispitivanim grupama

Prosečna vrednost glikemije pri prijemu kao i prosečne vrednosti markera zapaljenja - leukocita, CRP-a i fibrinogena su bile statistički značajno više u grupi sa SDLK (**Tabela 5**).

Očuvanu bubrežnu funkciju je imalo 311 (89.4%) bolesnika, dok je 37 (10.6%) bolesnika imalo bubrežnu slabost (eGFR < 60ml/min.). Veći broj bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom je bio u grupi sa EF ≤ 40%, ali ne i na nivou statističke značajnosti.

Takođe, analizirali smo i pojavu krvarenja kod posmatranih grupa prateći vrednosti Hgb. Značajan pad hemoglobina bio je učestaliji među bolesnicima sa EF ≤ 40%, ali bez statističke značajnosti između grupa (**Tabela 6**).

Tabela 6. Pad Hgb i funkcija bubrega u ispitivanim grupama

| Obeležja (%) | Ukupno | EF≤40% | EF>40% | χ ² sign, p |
|-------------------|----------|----------|----------|------------------------|
| Pad Hgb (g/L) | 17(4.89) | 12(6.67) | 5(2.98) | 0.111/ns |
| eGFR< 60 (mL/min) | 37(10.6) | 21(11.7) | 16 (9.5) | 0.517/ns |

Hgb=hemoglobin; eGFR=jačina glomerulske filtracije

4.5. Ehokardiografske karakteristike bolesnika

Prosečna vrednost EF u grupi sa SDLK iznosila je 34.48±5.69, a kod bolesnika bez SDLK 52.40±6.25, što je bilo statistički značajno viša vrednost (p< 0.0001).

Postojala je statistički značajna razlika i u ostalim posmatranim ehokardiografskim parametrima između bolesnika sa SDLK i onih koji su imali EF > 40%, što je prikazano u **Tabeli 7**.

Tabela 7. Ehokardiografski parametri u ispitivanim grupama

| Obeležja | EF ≤40% | | EF>40% | | sign.p |
|----------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|--------|
| | Prosek±SD Medijana | 95% CI | Prosek±SD Medijana | 95% CI | |
| EF | 34.48±5.69 M=36 | 33.65-35.32 | 52.4±6.25 M=50 | 51.45-53.35 | 0.000 |
| EDD | 5.72±0.58 M=5.77 | 5.64-5.81 | 5.33±0.48 M=5.4 | 5.26-5.4 | 0.000 |
| ESD | 4.26±0.58 M=4.2 | 4.18-4.34 | 3.63±0.5 M=3.6 | 3.56-3.71 | 0.000 |
| LPK | 3.83±0.48 M=3.8 | 3.76-3.90 | 3.68±0.4 M=3.7 | 3.62-3.73 | 0.003 |
| WMSI | 1.69±0.22 M=1.7 | 1.66-1.72 | 1.24±0.16 M=1.7 | 1.22-1.27 | 0.000 |

M=Medijana; Prosek±SD (medijana); F'test ANOVA; EF=ejekciona frakcija; EDD=enddijastolni dijametar; ESD=endistolni dijametar; LPK=leva pretkomora; WMSI=(eng. Wall motion score index), indeks pokretljivosti zidova leve komore

4.6. Angiografske i proceduralne karakteristike

Između ispitivanih grupa nije dokazana statistički značajna razlika u broju značajno suženih koronarnih arterija ($p=0.644$).

Značajno suženo glavno stablo (LM) imalo je ukupno 2 (0.57%) bolesnika, i to oba u grupi sa $EF \leq 40\%$.

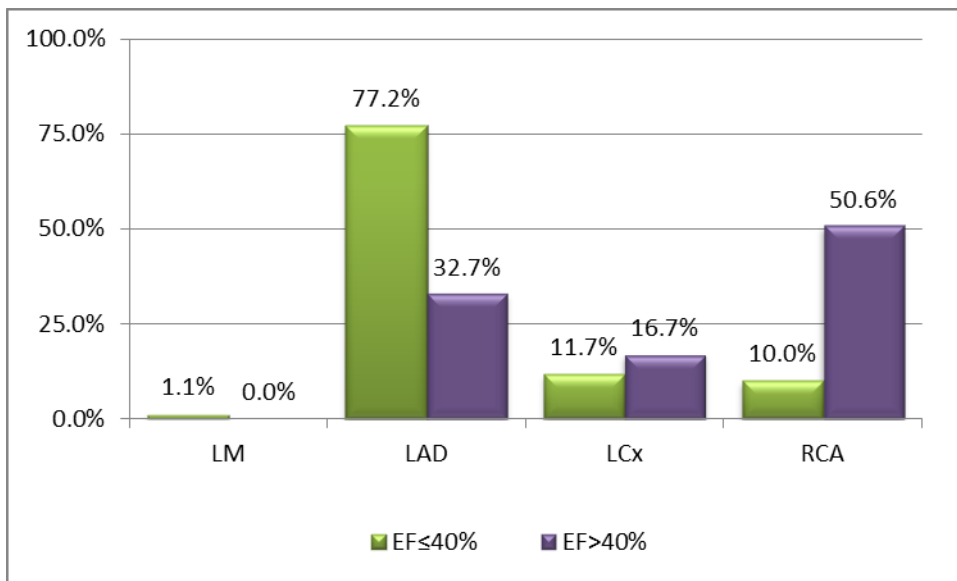
LAD je bila infarktna arterija kod ukupno 55.7% bolesnika i bila je statistički značajno češće zastupljena u grupi sa SDLK (77.2% vs 32.7%) u odnosu na grupu bez ($p<0.0001$).

LCx je bila infarktna arterija kod 49 (14.1%) bolesnika, od toga kod 21 (11.7%) bolesnika u grupi sa $EF \leq 40\%$, i 28 (16.7%) u grupi sa $EF > 40\%$, a RCA je bila odgovorna za nastanak infarkta kod ukupno 103 (29.6%) bolesnika, od toga kod 18 (10.0%) u grupi sa $EF \leq 40\%$, i 85 (50.6%) u grupi sa $EF > 40\%$.

Tabela 8. Angiografske i proceduralne karakteristike bolesnika

| Obeležje | Ukupno | | EF≤40% | | EF>40% | | χ ² sign, p |
|--|------------|---------|--------|---------|---------|---------|------------------------|
| Broj krvnih sudova (%) | | | | | | | |
| 1arterija | 177 | (50.86) | 88 | (48.30) | 89 | (52.98) | 0.644 |
| 2 arterija | 110 | (31.61) | 58 | (32.80) | 52 | (30.95) | |
| 3 arterija | 61 | (17.53) | 34 | (18.90) | 27 | (16.07) | |
| IRA (%) | | | | | | | |
| LM | 2 | (0.57) | 2 | (1.11) | 0 | (0.00) | 0.000*** |
| LAD | 194 | (55.75) | 139 | (77.22) | 55 | (32.74) | |
| LCx | 49 | (14.08) | 21 | (11.67) | 28 | (16.66) | |
| RCA | 103 | (29.60) | 18 | (10.00) | 85 | (50.60) | |
| Stepen otvorenosti KS pre PCI (%) | | | | | | | |
| TIMI0 | 267 | (76.72) | 137 | (76.11) | 130 | (77.38) | 0.939 |
| TIMI1 | 19 | (5.46) | 11 | (6.11) | 8 | (4.76) | |
| TIMI2 | 55 | (15.80) | 28 | (15.56) | 27 | (16.07) | |
| TIMI3 | 7 | (2.01) | 4 | (2.22) | 3 | (1.79) | |
| Stepen otvorenosti KS posle PCI (%) | | | | | | | |
| TIMI1 | 2 | (0.57) | 2 | (1.11) | 0 | (0.00) | 0.255 |
| TIMI2 | 9 | (2.59) | 6 | (3.33) | 3 | (1.79) | |
| TIMI3 | 337 | (96.84) | 172 | (95.56) | 165 | (98.21) | |
| Lokalizacija culprit lezije (%) | | | | | | | |
| Proksimalno | 162 | (47.20) | 98 | (55.40) | 64 | (38.60) | 0.002** |
| Medijalno | 149 | (43.40) | 69 | (39.00) | 80 | (48.20) | |
| Distalno | 32 | (9.30) | 10 | (5.60) | 22 | (13.30) | |
| Bifurkaciona lezija (%) | 14 | (4.00) | 10 | (5.60) | 4 | (2.40) | 0.138 |
| Broj lezija u IRA (%) | | | | | | | |
| 1 | 272 | (79.10) | 143 | (79.90) | 129 | (78.20) | 0.759 |
| 2 | 60 | (17.40) | 31 | (17.30) | 29 | (17.60) | |
| 3 | 12 | (3.50) | 5 | (2.80) | 7 | (4.20) | |
| IRA+ neinfar. art. (%) | 6 | (1.70) | 5 | (2.80) | 1 | (0.60) | 0.122 |
| Tromboza stenta (%) | 8 | (2.35) | 6 | (3.44) | 2 | (1.21) | 0.183 |
| Aspiracija tromba (%) | 124 | (35.63) | 65 | (36.11) | 59 | (35.12) | 0.979 |
| | Prosek±SD | | Med. | | min-max | | p sign. |
| Broj k.sudova- EF≤40% | 1.70±0.77 | | (2) | | (1-3) | | |
| Broj k.sudova- EF>40% | 1.63 ±0.74 | | (1) | | (1-3) | | p=0.397† |

M=Medijana; Prosek±SD (medijana); Medijana test; LM=left main; LAD= left anterior descending artery; LCx= circumflex artery; RCA=right coronary artery; TIMI= (engl.Thrombolysis In Myocardial Infarction), gradacija protoka; IRA=(engl.infarct related artery), arterija odgovorna za infarkt



Grafikon 7. Vrsta infarktne arterije u ispitivanim grupama

Okludiranu infarktnu arteriju, odnosno TIMI 0 protok pre intervencije imalo je ukupno 76.7% bolesnika, od toga 76.1% bolesnika u grupi sa SDLK i 77.4% u grupi sa EF > 40%, što nije bilo statistički značajno. Nije postojala statistički značajna razlika između grupa ni u protocima TIMI 1, 2 i 3 pre intervencije.

Bolesnici sa neuspelom PCI koji su imali TIMI 0 protok nakon intervencije nisu uključeni u studiju. Nije bilo značajne razlike između grupa sa TIMI protokom ≥ 1 . TIMI 3 protok je uspostavljen kod 96% vs 98% bolesnika u grupi sa EF $\leq 40\%$ i EF > 40% (p=ns).

Analizom lokalizacije culprit lezije zaključili smo da je proksimalna lokalizacija bila značajno češća u grupi sa SDLK odnosno u grupi sa EF $\leq 40\%$ (p<0.002).

Broj bifurkacionih lezija, broj lezija u IRA, broj istovremene PCI u IRA i u neinfarktnoj arteriji nisu se značajno razlikovale između grupa.

Ranu trombozu stenta (akutnu i subakutnu) imalo je ukupno 8 (2.3%) bolesnika, bez statističke značajnosti u odnosu na grupe.

Aspiracija tromba je rađena kod 35.6% bolesnika i približno isto je bila zastupljena u posmatranim grupama.

Od ukupno 348 bolesnika tokom primarne PCI stent je dobilo 339 (97.4%) bolesnika, dok je ostalim bolesnicima rađena POBA.

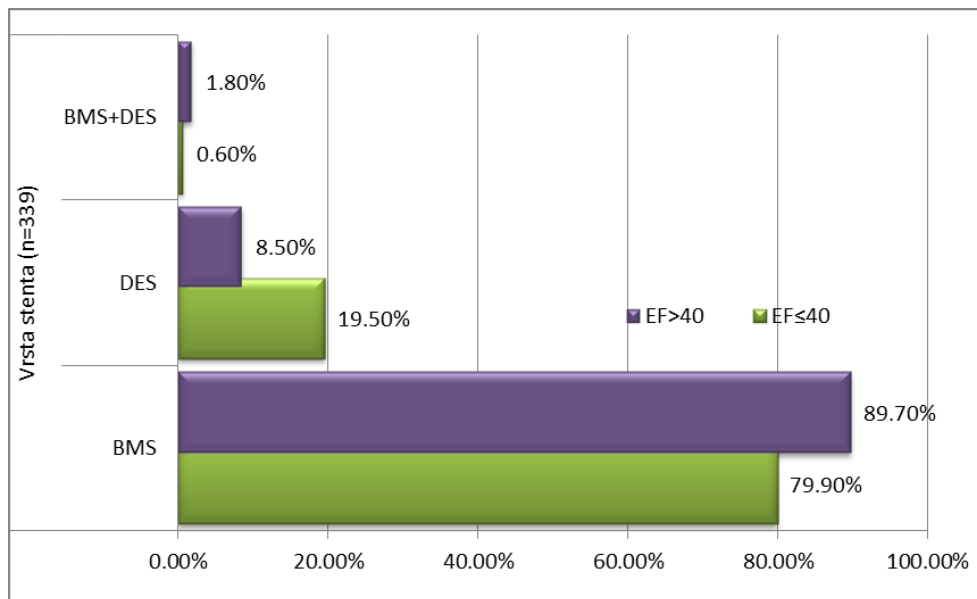
Distribucija broja stentova i vrste implantiranih stentova u ispitivanim grupama prikazana je u **Tabeli 9**. Kao što se vidi najvećem broju bolesnika je implantiran jedan stent u obe grupe. Pojedinačno bolesnici su imali od jednog do pet stentova. U grupi sa SDLK je implantiran značajno veći broj DES u odnosu na grupu sa očuvanom sistolnom funkcijom 19.5% vs 8.5% (p=0.008).

Tabela 9. Distribucija bolesnika prema broju i vrsti stentova

| Obeležja | Ukupno | EF≤40% | EF>40% | χ ² sign, p |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------------------|
| Stent (n=339/348) | 339(97.40) | 174(96.70) | 165(98.20) | 0.363 |
| Broj stentova (%) | | | | |
| jedan | 252(72.4) | 135(75.0) | 117(69.6) | 0.180 |
| dva | 71(20.4) | 34(18.9) | 37(22.0) | |
| tri i više | 16(4.6) | 5(2.8) | 11(6.5) | |
| Vrsta stentova (%) | | | | |
| BMS | 287(84.7) | 139(79.9) | 148(89.7) | 0.008** |
| DES | 48(14.2) | 34(19.5) | 14(8.5) | |
| BMS+DES | 4(1.2) | 1(0.6) | 3(1.8) | |
| Poba (%) | 9(2.6) | 6(3.30) | 3(1.8) | ns |

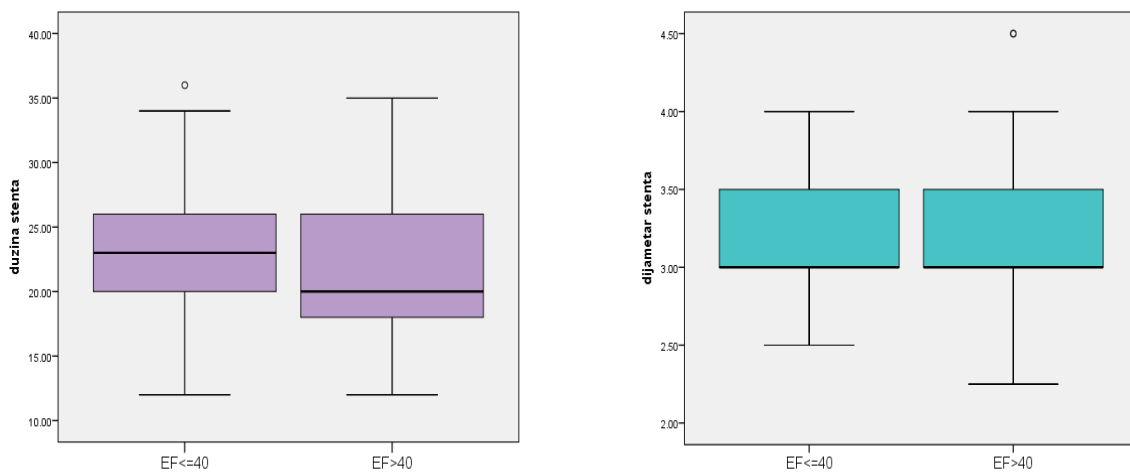
BMS=(engl *bare-metal stent*), metalni stent; DES=(engl.*drug-eluting stent*), stent sa oslobađanjem leka

Kombinaciju (BMS i DES) stentova je imalo 4 (1.2%) bolesnika, od toga u grupi sa EF ≤ 40% je bio 1 (0.6%) bolesnik, a u grupi sa EF > 40% bilo je 3 (1.8%) bolesnika (p=ns).



Grafikon 8. Distribucija bolesnika u odnosu na vrstu stenta

Nije postojala značajna razlika između grupa u prosečnoj dužini i širini implantiranih stentova (**Grafikon 9**).



Grafikon 9. Prosečne vrednosti dužine i širine stentova u posmatranim grupama

4.7. Terapija

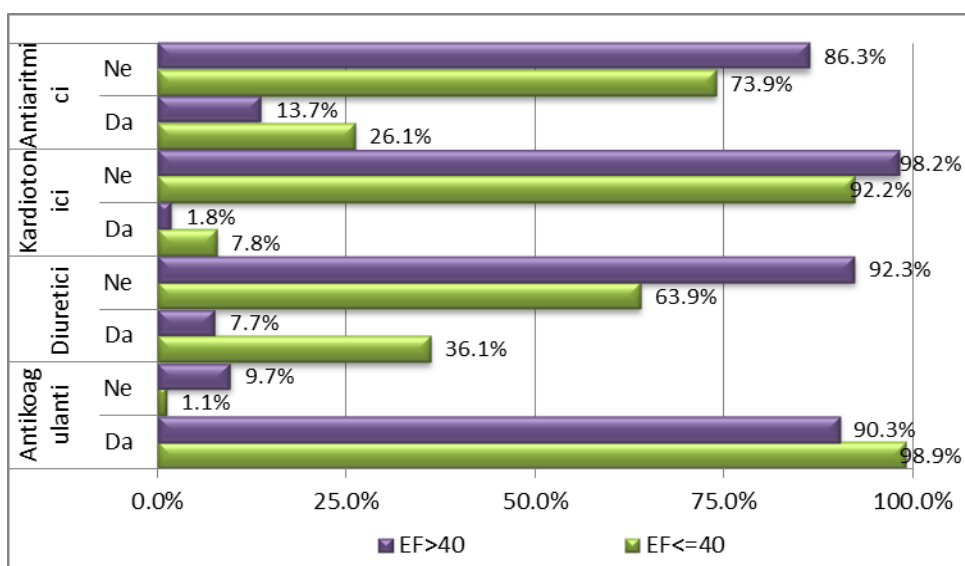
Bolesnici sa SDLK su statistički značajno češće lečeni antikoagulantnom terapijom, diureticima, kardi tonicima, antiaritm icima i insulinom.

Tabela 10. Distribucija terapije u posmatranim grupama

| Obeležja | Ukupno | EF≤40% | EF>40% | χ ² sign, p |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------------------|
| Antikoagulansi | 325 (94.8) | 176 (98.9) | 149 (90.3) | 0.000*** |
| β-blokatori | 317 (91.1) | 165 (91.7) | 152 (90.5) | 0.697 |
| ACE-inhibitori | 324 (93.1) | 167 (92.8) | 157 (93.5) | 0.569 |
| Diuretici | 78 (22.4) | 65 (36.1) | 13 (7.7) | 0.000*** |
| Nitrati | 81 (23.3) | 46 (25.6) | 35 (20.8) | 0.298 |
| Statini | 348 (100.0) | 180 (51.7) | 168 (48.3) | ns |
| Fibrati | 2 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0.961 |
| Kardiotonici | 17 (4.9) | 14 (7.8) | 3 (1.8) | 0.010** |
| Antiaritmici | 70 (20.1) | 47 (26.1) | 23 (13.7) | 0.004** |
| OHG | 42 (12.1) | 20 (11.1) | 22 (13.1) | 0.57 |
| Insulin | 17 (4.9) | 13 (7.2) | 4 (2.4) | 0.036* |
| OHG+Insulin | 12 (3.4) | 8 (4.4) | 4 (2.4) | 0.292 |
| GP IIb/IIIa inhibitori | 91 (26.1) | 53 (29.4) | 38 (22.6) | 0.148 |

OHG=oralni hipoglikemici; ACE=angiotenzin konvertujući enzim; GP=glikoprotein

Nije postojala statistički značajna razlika između posmatranih grupa u primeni ostale terapije tokom hospitalizacije.



Grafikon 10. Distribucija terapije u posmatranim grupama

4.8. Korelacije

4.8.1 Korelacije SDLK i ispitivanih parametara

U radu smo analizirali korelacije SDLK sa demografskim, kliničkim, biohemijskim, ehokardiografskim, angiografskim i proceduralnim parametrima.

Ispitivanjem povezanosti demografskih karakteristika bolesnika sa SDLK dokazana je statistički značajna povezanost između muškog pola i pojave SDLK (R=0.144, p<0.007).

Tabela 11. Značajne korelacije SDLK i ispitivanih parametara

| SDLK | R (Spearmanov koeficijent) | p signif |
|---------------------------|-------------------------------|-------------|
| Muški pol | 0.144** | 0.007 |
| Ishemijsko vreme | -0.217** | 0.000 |
| Srčana frekvenca | -0.118* | 0.028 |
| Prednja lokalizacija | 0.422** | 0.001 |
| Infarkt desne komore | -0.166** | 0.002 |
| SI-prijem | -0.203** | 0.0001 |
| SI -tokom hospitalizacije | -0.180** | 0.001 |
| RBBB | -0.147** | 0.006 |
| Bez STR | -0.202** | 0.001 |
| IRA –LAD | 0.490** | 0,000 |
| Prox. culprit lezija | 0.185** | 0.001 |
| HDL | 0.166** | 0.002 |
| Fibrinogen | -0.146** | 0.006 |
| CRP | -0.225** | 0.000 |
| Glikemija | -0.122* | 0.023 |
| CK max | -0.343** | 0.000 |
| TnI | -0.187** | 0.000 |
| Leukociti | -0.143** | 0.007 |
| BNP | -0.268** | 0.000 |
| EF | 0.869** | 0.000 |
| EDD | -0.339** | 0.000 |
| ESD | -0.524** | 0.000 |
| LPK | -0.152** | 0.005 |
| WMSI | -0.779** | 0.000 |

SI=srčana insuficijencija; STR=ST-segment rezolucija; RBBB=(engl. *right bundle branch block*), blok desne grane; IRA=infarktna arterija, LAD=left anterior descending artery; HDL=High Density Lipoprotein; CRP=C-reaktivni protein; CK=kreatin kinaza; TnI=TroponinI; BNP=B-tip natriuretskog peptida; EF=ejekciona frakcija; EDD=enddiastolni dijametar; ESD=endsistolni dijametar; LPK=leva pretkomora; WMSI=Wall motion scor index), indeks pokretljivosti zidova leve komore

Ispitivanjem povezanosti faktora rizika i predhodnih KVB sa SDLK nisu dokazane značajnije korelacije sa SDLK.

Analazom povezanosti kliničkih parametara bolesnika sa SDLK dokazana je statistički značajna korelacija između dužeg ishemijskog vremena i pojave SDLK ($R=-0.217$, $p<0.000$), kao i više vrednosti srčane frekvence pri prijemu i SDLK ($R=-0.118$, $p<0.028$), dok visina krvnog pritiska nije značajno korelirala sa sistolnom disfunkcijom.

Analizom povezanosti EKG-skih parametara bolesnika sa SDLK dokazana je statistički značajna korelacija sa prednjom lokalizacijom infarkta ($R=0.422$, $p<0.001$), novonastalim blokom desne grane (RBBB) ($R=-0.147$, $p<0.006$) i izostankom rezolucije ST-segment elevacije ($R=-0.202$, $p<0.001$).

Ispitivanjem povezanosti biohemijskih parametara bolesnika sa SDLK pokazano je da postoji značajna korelacija između SDLK i viših vrednosti fibrinogena ($R=-0.146$, $p<0.006$), CRP-a ($R=-0.225$, $p<0.0001$), više glikemije pri prijemu ($R=-0.122$, $p<0.023$), viših maksimalnih vrednosti CK ($R=-0.343$, $p<0.000$), troponina I ($R=-0.187$, $p<0.0001$), viših vrednosti leukocita ($R=-0.143$, $p<0.007$) i viših vrednosti BNP-a ($R=-0.268$, $p<0.0001$).

Kada smo analizirali povezanost ehokardiografskih parametara dobili smo da je SDLK bila u značajnoj korelaciji sa nižim vrednostima EF ($R=0.869$, $p<0.0001$), višim EDD ($R=-0.339$, $p<0.0001$) i ESD ($R=-0.524$, $p<0.0001$), većom dimenzijom LPK ($R=-0.152$, $p<0.005$) kao i višim vrednostima WMSI ($R=-0.779$, $p<0.0001$).

Od angiografskih parametara SDLK je bila u značajnoj korelaciji sa LAD kao infarktnom arterijom ($R=0.490$, $p<0.0001$), proksimalnom lokalizacijom culprit lezije ($R=0.185$, $p<0.001$), dok ostali angiografski i proceduralni parametri nisu bili u značajnoj korelaciji sa SDLK.

Ispitivanjem povezanosti SI koja se javila pri prijemu kao i SI koja se razvila tokom hospitalizacije dokazano je da postoji statistički značajna korelacija sa SDLK ($p<0.0001$) i ($p<0.001$).

4.8.2. Korelacije SI pri prijemu i ispitivanih parametara

Pojava srčane insuficijencije pri prijemu kod naših bolesnika, odnosno pre PCI je u statistički značajnoj korelaciji sa nižom EF ($p < 0.0001$) i pojavom SDLK ($p < 0.0001$).

Tabela 12. Značajne korelacije SI pri prijemu i ispitivanih parametara

| SI-prijem | R (Spearmanov koeficijent) | P |
|------------------------|-------------------------------|-------|
| SDLK | -0.203** | 0.000 |
| Srčana frekvenca | 0.215** | 0.000 |
| Prednji infarkt | -0.157** | 0.003 |
| Killip-prijem | 1.000** | 0.000 |
| RBBB | 0.129* | 0.016 |
| Ishemijsko vreme | 0.151** | 0.005 |
| IRA-LAD | -0.176** | 0.001 |
| BNP | 0.409** | 0.000 |
| CK | 0.132* | 0.014 |
| CRP | 0.120* | 0.033 |
| EF | -0.234** | 0.000 |
| EDD | 0.122* | 0.023 |
| ESD | 0.115* | 0.033 |
| WMSI | 0.225** | 0.000 |
| Diuretici | -0.418** | 0.000 |
| GB IIb/IIIa inhibitori | -0.134* | 0.012 |

SDLK=sistolna disfunkcija leve komore; RBBB=(engl. *right bundle branch block*), blok desne grane; IRA=infarktne arterije; LAD=left anterior descending artery; BNP=B-tip natriuretskog peptida; CK=kreatin kinaza; CRP=C-reaktivni protein, EF=ejekciona frakcija; EDD=enddiastolni dijametar; ESD=endsistolni dijametar; WMSI=wall motion score index, index pokretljivosti zidova leve komore

Takođe, postoji značajna korelacija SI sa višom srčanom frekvencom pri prijemu ($p < 0.0001$), sa prednjom lokalizacijom infarkta ($p < 0.003$), sa višom Killip klasom pri prijemu ($p < 0.0001$), sa novonastalim RBBB ($p < 0.016$), sa LAD kao infarktnom arterijom ($p < 0.001$) kao i sa dužim ishemijskim vremenom ($p < 0.005$).

Pojava srčane insuficijencije pri prijemu je bila u statistički značajnoj korelaciji sa višim vrednostima EDD ($p < 0.023$), višim vrednostima ESD leve komore ($p < 0.033$) kao i sa višim WMSI ($p < 0.0001$).

Analizom biohemijskih parametara našli smo da je SI bila i u značajnoj korelaciji sa višim vrednostima BNP-a ($p<0.0001$), CRP-a ($p<0.033$) i sa višim maksimalnim vrednostima CK ($p<0.014$).

Pojava srčane insuficijencije pre PCI je u statistički značajnoj korelaciji sa primenom diuretske terapije ($p<0.0001$) i terapije inhibitorima GP IIb/IIIa receptora ($p<0.012$).

4.8.3. Korelacije SI tokom hospitalizacije i ispitivanih parametara

U našem radu smo analizirali i pojavu korelacije srčane insuficijencije koja se razvila tokom hospitalizacije sa posmatranim parametrima (**Tabeli 13**).

Tabela 13. Značajne korelacije SI tokom hospitalizacije i ispitivanih parametara

| SI-hospitalizacija | R (Spearmanov koeficijent) | p |
|------------------------|-------------------------------|-------|
| SDLK | -0.180** | 0.001 |
| EF | -0.285** | 0.000 |
| TAS | -0.159** | 0.003 |
| TAD | -0.121* | 0.024 |
| Srčana frekvenca | 0.212** | 0.000 |
| Predhodna BPA | 0.293** | 0.000 |
| Prednja lokalizacija | -0.165** | 0.002 |
| Killip-hospitalizacija | 1.000** | 0.000 |
| STR | 0.113* | 0.035 |
| Blok desne grane | 0.198** | 0.000 |
| TAA | -0.178** | 0.001 |
| IRA-LAD | -0.188** | 0.000 |
| Prox. culprit lezija | -0.111* | 0.040 |
| Tromboza stenta | -0.118* | 0.028 |
| CK max | 0.215** | 0.000 |
| CRP | 0.183** | 0.001 |
| Leukociti | 0.227** | 0.000 |
| Neutrofili | 0.233** | 0.000 |
| Glikemija | 0.187** | 0.000 |
| LPK | 0.131* | 0.015 |
| WMSI | 0.262** | 0.000 |
| Digitalis | -0.325** | 0.000 |
| Diuretici | -0.427** | 0.000 |

SDLK=sistolna disfunkcija leve komore; TAS=sistolni krvni pritisak; TAD=dijastolni krvni pritisak; BPA=bolest perifernih arterija; STR=rezolucija ST-segment elevacije; TAA=tahiaritmija absoluta; IRA=infarktna arterija; CK=kreatin kinaza; CRP=C-reaktivni protein; EF=ejekciona frakcija; LPK=leva pretkomora; WMSI=(engl.Wall motion scor index), index pokretljivosti zidova leve komore

Pojava srčane insuficijencije tokom hospitalizacije je u statistički značajnoj korelaciji sa nižom EF ($p < 0.0001$), pojavom SDLK ($p < 0.001$), sa nižim sistolnim ($p < 0.003$) i dijastolnim ($p < 0.024$) krvnim pritiskom pri prijemu, višom SF pri prijemu ($p < 0.0001$), predhodnom bolešću perifernih arterija ($p < 0.0001$) i sa prednjom lokalizacijom infarkta ($p < 0.002$).

Kada smo analizirali biohemijske parametre našli smo da je pojava srčane insuficijencije tokom hospitalizacije u statistički značajnoj korelaciji sa višom glikemijom pri prijemu ($p < 0.0001$), višim maksimalnim vrednostima CK ($p < 0.0001$), višim vrednostima CRP-a ($p < 0.001$), višim vrednostima leukocita ($p < 0.0001$) i neutrofila ($p < 0.0001$).

Pojava SI tokom hospitalizacije je takođe u značajnoj korelaciji sa izostankom STR u EKG-u ($p < 0.035$), sa razvojem novonastalog bloka desne grane ($p < 0.0001$), sa pojavom paroksizmalne artmije absolute ($p < 0.001$) i sa LAD kao infarktnom arterijom ($p < 0.0001$). Analizom angiografskih i proceduralnih parametara smo našli da je pojava SI tokom hospitalizacije u statistički značajnoj korelaciji sa proksimalnom lokalizacijom culprit lezije ($p < 0.040$) kao i sa trombozom stenta ($p < 0.028$).

Postojala je značajna korelacija između SI tokom hospitalizacije i veličine LPK ($p < 0.015$), veličine WSMI ($p < 0.0001$), kao i sa terapijom kardiotonicima ($p < 0.0001$) i diureticima ($p < 0.0001$) tokom hospitalizacije.

4.9. Prediktori razvoja SDLK

Pre analize prediktorskog uticaja na razvoj SDLK izvršeno je ispitivanje multikolinearnosti.

Problem multikolinearnosti je prisutan ako su dve regresione varijable (ili više njih) linearno zavisne ili približno linearno zavisne (uključujući i varijablu 10 x koja generiše konstantni član). Kao preporuka za isključivanje varijabli zbog jake multikolinearnosti VIF = 10 (e.g., Hair, Anderson, Tatham i Black, 1995; Kennedy, 1992; Marquardt, 1970; Neter, Wasserman i Kutner, 1989), VIF = 5 (e.g., Rogerson, 2001), VIF = 4 (e.g., Pan i Jackson, 2008) uzeta je preporuka za isključivanje VIF više od 5.

Univarijantni prediktori za razvoj SDLK, odnosno $EF \leq 40\%$ u logističkoj regresionoj analizi su prikazani u **Tabeli 14**.

Tabela 14. Univarijantni prediktori razvoja SDLK

| Obeležja | OR | Sig. | 95% C.I.OR | |
|---------------------|------|-------|------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Muški pol | 2.02 | 0.008 | 1.20 | 3.41 |
| SI-pri prijemu | 0.22 | 0.000 | 0.09 | 0.51 |
| Srčana frekvencija | 0.99 | 0.039 | 0.97 | 1.00 |
| Ishemijsko vreme | 1.00 | 0.000 | 1.00 | 1.00 |
| Prednji infarkt | 1.68 | 0.000 | 1.48 | 1.92 |
| Infarkt DK | 0.27 | 0.003 | 0.11 | 0.65 |
| CK max | 1.00 | 0.000 | 1.00 | 1.00 |
| Troponin I | 0.99 | 0.000 | 0.99 | 1.00 |
| Fibrinogen | 0.65 | 0.001 | 0.50 | 0.84 |
| BNP | 0.99 | 0.000 | 0.99 | 1.00 |
| CRP | 0.99 | 0.034 | 0.99 | 1.00 |
| Leukociti | 0.91 | 0.005 | 0.85 | 0.97 |
| Bez STR | 0.20 | 0.001 | 0.08 | 0.50 |
| RBBB | 0.08 | 0.018 | 0.01 | 0.65 |
| IRA-LAD | 3.47 | 0.000 | 2.60 | 4.64 |
| Prox.culprit lezija | 1.81 | 0.001 | 1.29 | 2.54 |

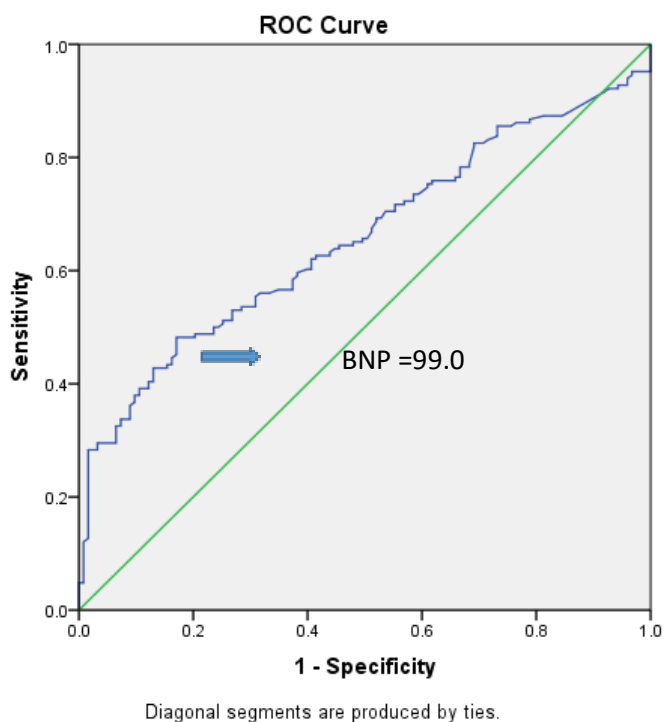
OR (*eng.* odd ratio): odnos šansi; CI (*eng.* confidence interval): interval poverenja; DK=desna komora; BNP=B-tip natriuretskog peptida; CK=kreatin kinaza; CRP=C-reaktivni protein; STR=rezolucija ST-segment elevacije; RBBB (*engl. right bundle branch block*), blok desne grane; IRA=infarkt na arteriji; LAD=(*engl. left anterior descending artery*), leva prednja silazna arterija

Muški pol ($p < 0.008$) je statistički značajan univarijantni prediktor za razvoj SDLK sa verovatnoćom javljanja preko dva puta višom u odnosu na žene, prednja lokalizacija infarkta ($p < 0.0001$), sa verovatnoćom njenog pojavljivanja 68.4% višom u grupi sa $EF \leq 40\%$, infarkt desne komore ($p < 0.003$), razvoj SI pri prijemu ($p < 0.0001$), LAD kao IRA ($p < 0.0001$), više vrednosti SF ($p < 0.039$), duže ishemijsko vreme ($p < 0.0001$), novonastali RBBB ($p < 0.018$) sa verovatnoćom pojavljivanja 12 puta višom u grupi sa $EF \leq 40\%$, više vrednosti BNP ($p < 0.0001$), više vrednosti maksimalnih vrednosti CK ($p < 0.000$), više vrednosti troponina I ($p < 0.000$), više vrednosti faktora inflamacije, fibrinogena ($p < 0.001$), CRP-a ($p < 0.034$) i leukocita ($p < 0.005$).

Verovatnoća da su bolesnici sa $EF \leq 40\%$ bez rezolucije ST-segment elevacije je 5 puta veća u odnosu na grupu sa $EF > 40\%$ i dokazan je statistički značajan univarijantni uticaj na SDLK ($p < 0.001$). Kao značajan univarijantni prediktor još se izdvojila i proksimalna lokalizacija culprit lezije ($p < 0.001$).

ROC krive posmatranih parametara u odnosu na SDLK

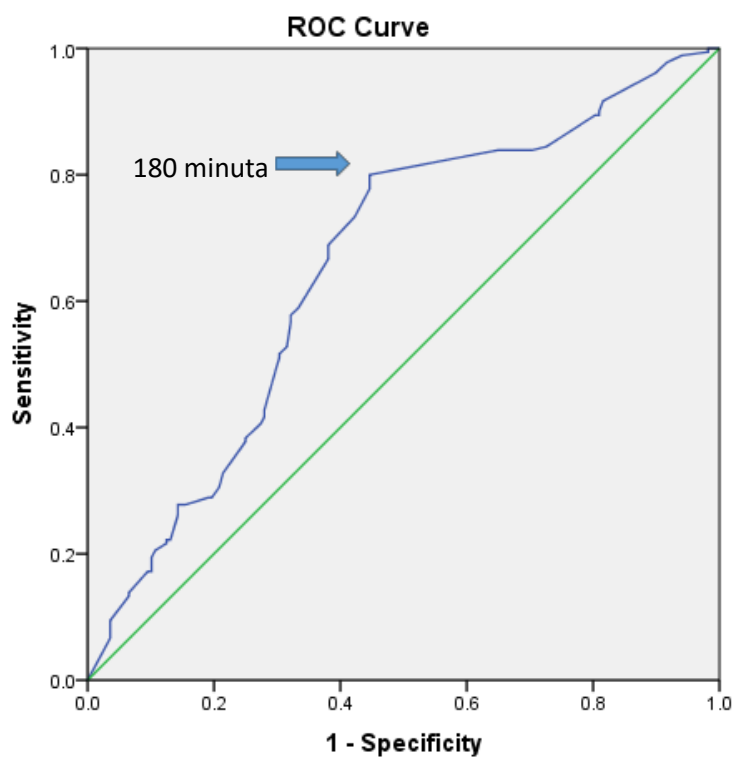
ROC kriva za vrednosti *BNP-a* na prijemu u odnosu na pojavu SDLK pokriva statistički značajnu površinu ($\text{Area}=0,657, p<0.0001$), odnosno za 76% slučajeva .



Grafikon 11. ROC kriva vrednosti BNP-a u odnosu SDLK

Za graničnu (engl. *cut off*) vrednost BNP 99.0 pg/mL senzitivnost iznosi 40.4%, a specifičnost 87%.

ROC kriva za *ishemijsko vreme*, odnosno vreme od pojave bola u grudima do prve inflacije balonom u primarnoj PCI pokriva statistički značajnu površinu ($\text{Area}=0,656, p<0.0001$), odnosno za 66% slučajeva.

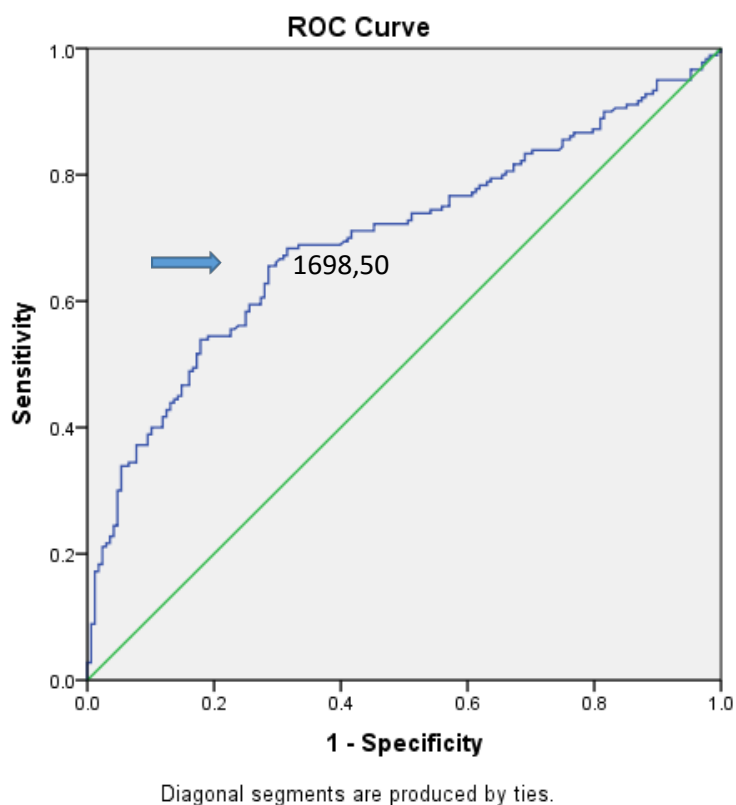


Diagonal segments are produced by ties.

Grafikon 12. ROC kriva vrednosti ishemijskog vremena u odnosu na
SDLK

Za cut off vrednosti ishemijskog vremena 180 min. senzitivnost za razvoj SDLK iznosi 81.9%, a specifičnost 45.2%.

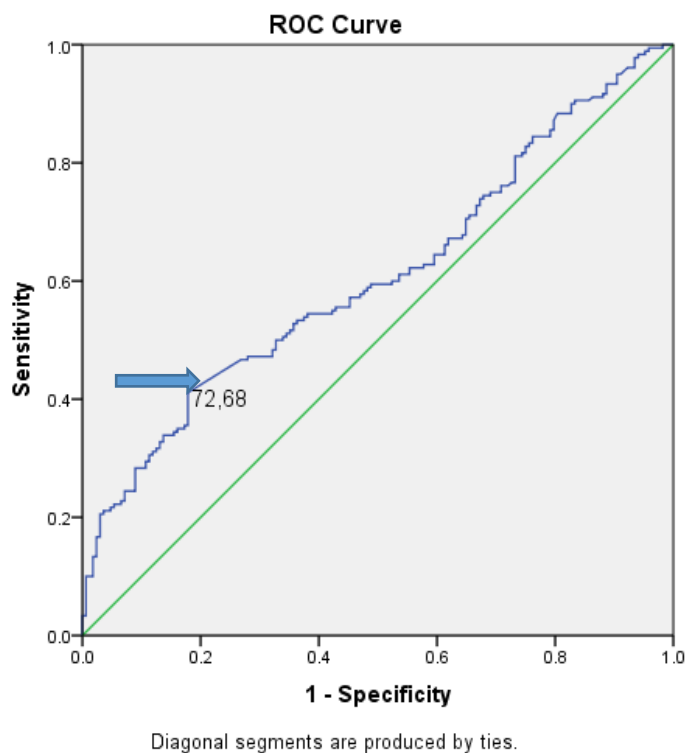
ROC kriva za CK max u odnosu na pojavu SDLK pokriva statistički značajnu površinu (Area=0,698, $p < 0.0001$), odnosno za 70% slučajeva (**Grafikon 13**).



Grafikon 13. ROC kriva vrednosti CK max u odnosu na pojavu SDLK

Za cut off vrednosti 1698.5 U/L, senzitivnost za pojavu SDLK iznosi 70%, a specifičnost blizu 59%.

ROC kriva za troponin I (TnI) u odnosu na pojavu SDLK pokriva statistički značajnu površinu (Area=0,608, <0.0001), odnosno za 61% slučajeva.



Grafikon 14. ROC kriva vrednosti TnI u odnosu na pojavu SDLK

Za cut off vrednosti TnI od 72.68 ($\mu\text{g/L}$) senzitivnost za SDLK iznosi 40.1%, a specifičnost 82.1%.

Tabela 15. ROC kriva vrednosti odabranih parametara u odnosu na SDLK

| Obeležje | AUC | Sig. p | Asymptotic 95% CI | | Cut off | Senzitivnost | Specifinost |
|----------|-------|--------|-------------------|-------|---------|--------------|-------------|
| | | | Lower | Upper | | | |
| BNP | 0.657 | 0.000 | 0.597 | 0.719 | 99.0 | 40.36% | 87.00% |
| SBT | 0.656 | 0.000 | 0.589 | 0.715 | 180.0 | 81.90% | 45.20% |
| CK | 0.698 | 0.000 | 0.645 | 0.755 | 1698.5 | 70.00% | 58.90% |
| cTnI | 0.608 | 0.001 | 0.549 | 0.667 | 72.7 | 40.11% | 82.10% |

BNP=B-tip natriuretskog peptida; SBT=(engl.symptom- to- balloon time), ishemijsko vreme; CK=kreatin kinaza; cTnI= Troponin I

U multivarijantnu logističku regresionu analizu su uključeni parametri koji su se izdvojili kao značajni prediktori u univarijantnoj analizi (**Tabela 16**).

Tabela 16. Multivarijantni nezavisni prediktori SDLK

| Obeležja | OR | Sig. | 95% C.I. for OR | |
|-----------------|-------|---------|-----------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| BNP | 0.991 | 0.000** | 0.987 | 0.995 |
| CK max | 1.000 | 0.000** | 0.999 | 1.000 |
| SBT | 0.998 | 0.023** | 0.997 | 1.000 |
| Prednji infarkt | 1.595 | 0.000** | 1.373 | 1.853 |

OR (*eng.* odd ratio), odnos šansi; CI (*eng.* confidence interval), interval poverenja; BNP= B-tip natriuretskog peptida; CK=kreatin kinaza; SBT=(*engl.* symptom-to-balloon-time), ishemijsko vreme

Udruženim delovanjem prediktora u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (stepwise model) u zadnjem koraku, izdvojili su se kao nezavisni prediktori sistolne disfunkcije leve komore:

Više vrednosti BNP ($p < 0.0001$), više maksimalne vrednost CK ($p < 0.0001$), prednja lokalizacija STEMI ($p < 0.0001$) i duže SBT, odnosno ishemijsko vreme ($p < 0.023$).

4.10. Oksidativni stres

U okviru ispitivane grupe formirali smo podgrupu od 148 bolesnika od kojih su 69 imali SDLK, dok je 79 bolesnika bilo bez SDLK, a kojima smo analizirali značaj pojedinih biomarkera za razvoj SDLK i srčane insuficijencije tokom hospitalizacije. Biomarkere smo podelili na markere *oksidativnog stresa*, *markere nekroze*, *markere rastezanja* i *markere inflamacije*.

Tabela 17. Biomarkeri u odnosu na SDLK

| Obeležja | EF≤40% (n = 69) | EF>40% (n = 79) | P value |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| <i>Oksidativni stres (%)</i> | | | |
| Tiol gupe (μM) | 39.4 (14.5) | 44.6 (22.0) | 0.034 |
| Katalaza (U/mgProt) | 98.2 (7.20) | 96.1 (10.70) | 0.161 |
| GR (U/mL) | 8.94 ± 8.88 | 8.00 ± 7.57 | 0.536 |
| SOD (U/mL) | 2.91 ± 1.19 | 3.16 ± 0.89 | 0.141 |
| <i>Nekroza (%)</i> | | | |
| CK max (U/L) | 3153 (3867.5) | 1162 (1432) | < 0.001 |
| <i>Rastezanje (%)</i> | | | |
| BNP (pg/mL) | 49 (156.8) | 14.9 (53.8) | < 0.001 |
| <i>Inflamacija (%)</i> | | | |
| Sedimentacija (mm/h) | 18.0 (22.0) | 19 (19.75) | 0.886 |
| C-reaktivni protein (mg/L) | 12.1 (33.0) | 8.4 (8.4) | 0.006 |
| Leukociti kont. (× 10 ⁹ /L) | 12.58 ± 4.03 | 10.23 ± 2.45 | < 0.001 |
| Neutrofili kont. (×10 ⁹ /L) | 83.3 (10.9) | 79 (11.3) | 0.011 |
| Fibrinogen (g/L) | 2.0 (1.36) | 2 (0.0) | 0.078 |

Vrednosti prikazane kao prosek±SE ili medijana; GR-glutation reduktaza; SOD-superoksid dismutaza; CK-kreatin kinaza; BNP-B-tip natriuretskog peptida.

Kao što je prikazano u **Tabeli 17** prosečna vrednost tiol grupa kao markera oksidativnog stresa je bila značajno niža u grupi sa EF ≤ 40% (p=0.034), dok je maksimalna vrednost CK, koja je marker miokardne nekroze bila značajno viša u grupi sa redukovanom sistolnom funkcijom u odnosu na grupu sa očuvanom EF.

Od posmatranih inflamatornih markera, CRP (p<0.006), leukociti (p< 0.001) i neutrofili (p<0.011) su bili značajno viši u grupi sa EF ≤ 40% u poređenju sa grupom sa EF > 40%.

Ista zastupljenost po grupama je registrovana i sa BNP-om kao markerom rastezanja, tako da je vrednost BNP-a bila značajno viša u grupi sa SDLK ($p < 0.001$).

Tabela 18. Biomarkeri u odnosu na SI tokom hospitalizacije

| Obeležja | Killip ≥ 2 (n = 16) | Killip = 1 (n = 132) | p value |
|---|-----------------------------|-------------------------|------------|
| <i>Oksidativni stres (%)</i> | | | |
| Tiol grupe (μM) | 35.6 (21.3) | 44.1 (21.1) | 0.046 |
| Katalaza (U/mgProt) | 102.5 \pm 8.5 | 93.7 \pm 21.3 | 0.106 |
| GR (U/mL) | 8.24 \pm 6.32 | 7.90 \pm 4.21 | 0.536 |
| SOD (U/mL) | 3.0 \pm 0.9 | 3.1 \pm 1.1 | 0.705 |
| <i>Nekroza (%)</i> | | | |
| CK max (U/L) | 4228.5 (3185.3) | 1731.5 (2494.0) | <0.001 |
| <i>Rastezanje (%)</i> | | | |
| BNP (pg/mL) | 82,4 (128.6) | 30.0 (81.4) | <0.001 |
| <i>Inflamacija (%)</i> | | | |
| Sedimentacija (mm/h) | 21 (32.8) | 18.0 (18.0) | 0.451 |
| C-reaktivni protein (mg/L) | 30.9 (45.2) | 9.4 (10.5) | 0.002 |
| Leukociti (kontinuirano) ($\times 10^9/\text{L}$) | 14.7 \pm 4.4 | 11.1 \pm 3.1 | <0.001 |
| Neutrofili (kontinuirano)($\times 10^9/\text{L}$) | 85.8 \pm 3.9 | 78.3 \pm 9.2 | < 0.001 |
| Fibrinogen (g/L) | 2.0 (0.0) | 2.0 (1.0) | 0.815 |

Vrednosti prikazane kao prosek \pm SE ili medijana; GR-glutation reduktaza; SOD-superoksid dismutaza; CK-kreatin kinaza; BNP-B-tip natriuretskog peptida; CRP=C-reaktivni protein.

Kada smo analizirali bolesnike sa srčanom insuficijencijom tokom hospitalizacije (Killip klasa ≥ 2), dobili smo da su bolesnici sa Killip ≥ 2 imali značajno niže vrednosti tiol grupa, ali više maksimalne vrednosti CK, više vrednosti CRP-a, veći broj leukocita i neutrofila u poređenju sa bolesnicima koji su imali Killip =1 (**Tabela 18**).

Spearman-ova korelacija je pokazala značajnu povezanost između EF i tiol grupa ($r=0,187$, $p=0,023$) i negativnu korelaciju sa maksimalnim vrednostima CK ($r=-0,505$, $p<0,001$), vrednostima BNP ($r=0,326$, $p<0,001$), broja leukocita ($r=-0,384$, $p <0,001$), broja neutrofila ($r=-0,223$, $p=0,006$) i CRP-a ($r=-0,261$, $p=0,001$).

Uključivanjem značajnih varijabli koje su se izdvojile u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi u multivarijantnu regresionu analizu, model 4, kao značajni prediktori EF \leq 40% su se izdvojile: tiol grupe (p=0,017), CK max (0,003), prednja lokalizacija infarkta (p < 0.001) i starosna dob (p<0,021) (**Tabela 19**).

Tabela 19. Nezavisni prediktori SDLK

| Obeležja | OR | 95% CI | P value |
|------------------------|--------|----------------|---------|
| Tiol grupe | 0.821 | 0.698 - 0.966 | 0.017 |
| CK max | 1.001 | 1.000 - 1.001 | 0.003 |
| Prednja lokalizacija | 22.212 | 6.807 - 72.475 | < 0.001 |
| Starost (kontinuirano) | 1.056 | 1.008 - 1.106 | 0.021 |

*Multivarijantni model je počeo sa 16 varijabli. Iz modela su isključeni: BNP, leukociti, neutrofilni, C-reaktivni protein, fibrinogen, STR, LPK, RCA, ventrikularne aritmije, EDD, muški pol i BMI; CK=kreatin kinaza

Kao nezavisni prediktori pojave srčane insuficijencije (Killip \geq 2) tokom hospitalizacije u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi su se izdvojile: katalaza (p<0.020), BNP (p<0.028), leukociti (p<0.021), neutrofilni (p<0.014) i veličina leve pretkomora, LPK (p <0.021) što je prikazano u **Tabeli 20**.

Tabela 20. Nezavisni prediktori srčane insuficijencije (Killip \geq 2)

| Obeležja | OR | 95% CI | P value |
|----------------------------|-------|----------------|---------|
| Katalaza | 1.110 | 1.017 - 1.211 | 0.020 |
| BNP | 1.006 | 1.001 - 1.012 | 0.028 |
| LPK | 5.763 | 1.309 - 25.371 | 0.021 |
| Leukociti (kontinuirano) | 1.315 | 1.036 - 1.669 | 0.025 |
| Neutrofilni (kontinuirano) | 1.199 | 1.037 - 1.386 | 0.014 |

* Multivarijantni model je počeo sa 16 varijabli. Iz modela su isključene: tiol grupe, CK, C-reaktivni protein, STR, prednja lokalizacija, ventrikularne aritmije, WMSI \geq 1.5, ESD, EDD, muški pol i BMI; BNP=B-tip natriuretskog peptida; LPK=leva pretkomora

4.11. Kliničko praćenje bolesnika

Intrahospitalni mortalitet

Tokom hospitalizacije umrlo je ukupno 6 (1.72%) bolesnika i svi su bili sa $EF \leq 40\%$, odnosno imali su SDLK.

- Od 6 bolesnika koji su imali smrtni ishod 5 (83.3%) bolesnika su bili muškarci i samo jedna (16.7%) žena.
- četvoro umrlih je imalo HTA, HLP, a među umrlima nije bilo dijabetičara,
- hereditet za kardiovaskularne bolesti je imalo dvoje (33.3%) umrlih,
- gojazno je bilo 50% umrlih,
- svi umrli su imali barem jedan faktor rizika, a polovina je imala tri i više,
- nijedan od šestoro umrlih nije imalo PVB, niti infarkt DK,
- petoro umrlih je imalo prednji infarkt, a jedan IPL,
- Killip 3 koji se javio tokom hospitalizacije imalo je statistički značajno više, odnosno 50% umrlih, a Killip IV je imao 1 (16.7%) umrli ($p < 0.0001$),
- SI tokom hospitalizacije imalo je statistički značajno više umrlih ($p < 0.0001$),
- Bubrežnu slabost su imala dva (33.3%) bolesnika sa smrtnim ishodom,
- Značajan pad Hgb je imao 1 (16.7%) umrli,
- Bez STR je bilo 5 (83.3%) umrlih,
- Ventrikularni poremećaj ritma je imao 1 (16.7%) bolesnik sa smrtnim ishodom,
- LAD je bila infarktna arterija kod 5 (83.3%) umrlih,
- Povišeni BMS je imalo 4 (66.7%) umrlih,
- Vrednost EF je statistički značajno niža kod umrlih ($p < 0.0001$),
- Sistolni i dijastolni krvni pritisak je bio niži kod umrlih,
- SF je statistički značajno viša kod umrlih bolesnika ($p < 0.014$),
- CPK, troponin I, fibrinogen, CRP i BNP su bili viši kod umrlih, dok su holesterol i trigliceridi bili niži,
- Broj leukocita ($p < 0.020$) i neutrofila ($p < 0.024$) je bio značajno viši kod umrlih
- Ishemijsko vreme je bilo statistički značajno duže kod umrlih ($p < 0.030$),
- ESD je bila značajno viša ($p < 0.038$),
- WMSI je bio statistički značajno viši ($p < 0.0001$).

Prediktori MACE tokom hospitalizacije

U intrahospitalnom periodu MACE je imalo 4.60% bolesnika i to u grupi sa SDLK 7.22% bolesnika i 1.79% bolesnika u grupi sa EF > 40%.

Cox-ovom regresionom univarijantnom analizom su se izdvojili prediktori MACE koji su prikazani u **Tabeli 21**.

Tabela 21. Univarijantni prediktori MACE u intrahospitalnom periodu

| Obeležja | HR | sign. | 95.0% CI | |
|-----------------------------------|-------|-------|----------|--------|
| | | | Donja | Gornja |
| EF kontinuirano | 0.928 | 0.004 | 0.882 | 0.976 |
| SDLK | 0.241 | 0.026 | 0.069 | 0.846 |
| prijemna glikemija | 1.111 | 0.027 | 1.012 | 1.219 |
| SI-tokom hospitalizacije | 7.292 | 0.000 | 2.532 | 21.004 |
| Killip-tokom hospital. | 3.574 | 0.000 | 2.149 | 5.946 |
| TIMI posle (kont.) | 4.515 | 0.046 | 1.026 | 19.870 |
| TIMI < 3 posle PCI | 0.221 | 0.046 | 0.050 | 0.975 |
| CRP | 1.008 | 0.023 | 1.001 | 1.015 |
| Leukociti (kont.) | 1.152 | 0.018 | 1.025 | 1.296 |
| Leukociti $\geq 11,5 \times 10^9$ | 8.299 | 0.040 | 1.096 | 62.826 |
| Neutrofili | 1.080 | 0.019 | 1.013 | 1.152 |
| HDL | 3.091 | 0.000 | 1.642 | 5.819 |
| Bez STR | 7.815 | 0.000 | 2.908 | 21.003 |
| RBBB | 6.293 | 0.004 | 1.792 | 22.099 |
| Tromboza stenta | 0.012 | 0.000 | 0.004 | 0.035 |
| WMSI | 5.201 | 0.047 | 1.023 | 26.453 |
| Antiaritmici | 0.316 | 0.022 | 0.118 | 0.849 |
| Kardiotonici | 0.142 | 0.001 | 0.046 | 0.441 |

HR (*eng.* Hazard ratio), odnos šansi; CI (*eng.* confidence interval), interval poverenja; EF=ejekciona frakcija; SDLK=sistolna disfunkcija leve komore; SI=srčana insuficijencija; TIMI= (*engl.* *Thrombolysis in myocardial infarction*), gradacija protoka; CRP=C-reaktivni protein; HDL=(*engl.* *High Density Lipoprotein*), lipoprotein visoke gustine; STR=rezolucija ST-elevacije; RBBB= (*engl.* *right bundle branch block*), blok desne grane; WMSI=(*eng.* *Wall-motion score index*), indeks pokretljivosti zidova leve komore

Analizom prediktora MACE tokom hospitalizacije koji su se izdvojili u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi možemo da zaključimo da je pojava MACE statistički značajno povezana sa nižom EF ($p < 0.004$), sa pojavom SDLK ($p < 0.026$), sa višom glikemijom pri prijemu ($p < 0.027$), sa pojavom SI tokom hospitalizacije ($p < 0.000$), sa višom Killip klasom tokom hospitalizacije ($p < 0.000$), sa TIMI < 3 posle PCI ($p < 0,046$). Takođe, univarijantni prediktori MACE su bile i više vrednosti CRP-a ($p < 0.023$), veći broj leukocita ($p < 0.018$) i neutrofila ($p < 0.019$), više vrednosti HDL ($p < 0.0001$), odsustvo STR ($p < 0.0001$), novonastali RBBB ($p < 0.004$), pojava rane tromboze stenta ($p < 0.0001$), više vrednosti WMSI ($p < 0.047$) kao i primena antiaritmika ($p < 0.022$) i kardiotonika ($p < 0.001$) tokom hospitalizacije.

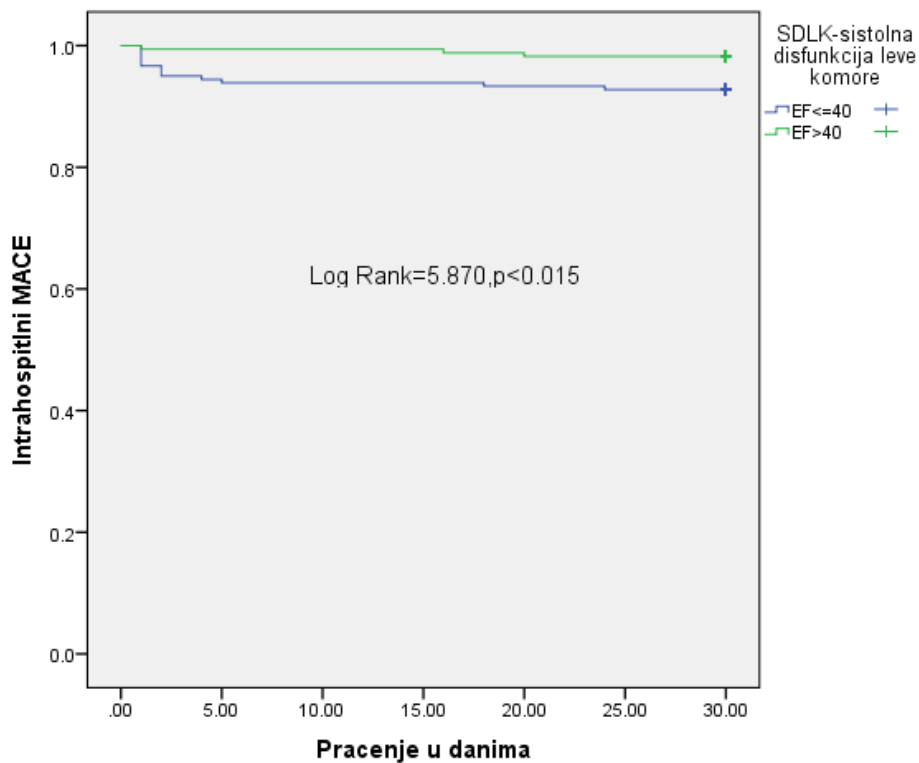
Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, kao nezavisni prediktori MACE tokom hospitalizacije su se izdvojili: viši stepen Killip klase tokom hospitalizacije ($p < 0.003$), TIMI protok < 3 posle PCI ($p < 0.005$), više vrednosti CRP-a ($p < 0.013$) i tromboza stenta ($p < 0.0001$) (**Tabeli 22**).

Tabela 22. Multivarijantni prediktori MACE u intrahospitalnom praćenju

| Obeležja | (HR) | Sig. | 95.0% CI (HR) | |
|------------------------------------|--------|-------|---------------|---------|
| | | | Lower | Upper |
| Killip klasa tokom hospitalizacije | 45.538 | 0.003 | 3.733 | 555.448 |
| TIMI < 3 posle PCI | 109.44 | 0.005 | 4.215 | 2841.99 |
| CRP | 0.962 | 0.013 | 0.933 | 0.992 |
| Tromboza stenta | 0.005 | 0.000 | 0.000 | 0.072 |

HR= (eng.Hazard ratio), odnos šansi; CI (eng.confidence interval), interval poverenja;

TIMI=(engl.Thrombolysis in myocardial infarction), gradacija protoka; CRP=C-reaktivni protein



Grafikon 15. Kaplan Meier-ova kriva za MACE tokom hospitalizacije

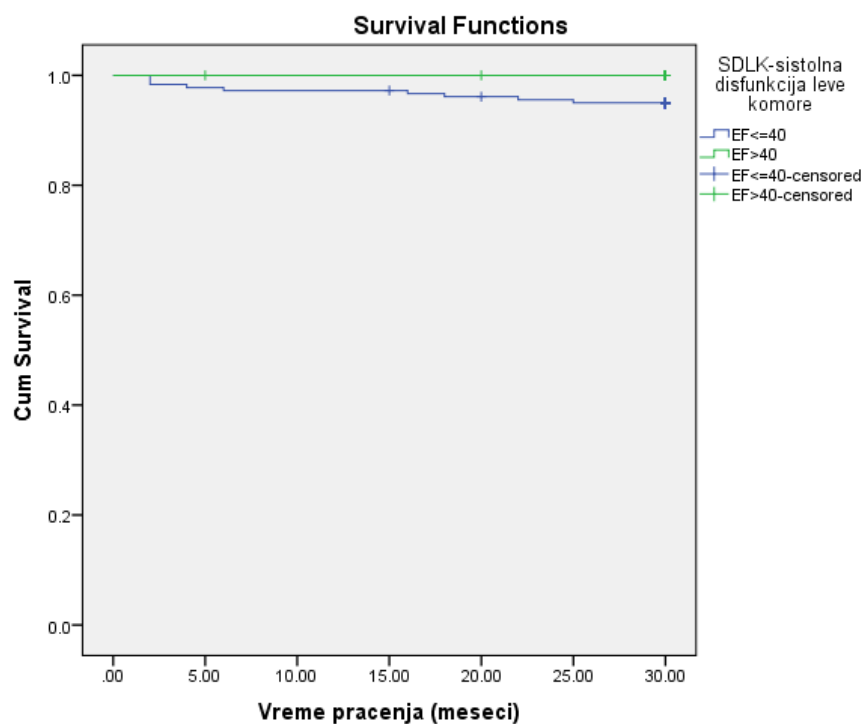
Među grupama formiranim u odnosu na visinu EF dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja do pojave MACE (Log Rank test=5.870, $p < 0.015$). MACE ima statistički značajno veću verovatnoću pojave u grupi bolesnika sa $EF \leq 40\%$ (**Grafikon 15**).

Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja do 30 dana praćenja

Do 30 dana praćenja umrlo je 9 (2.58%) i svi umrli bolesnici su bili u grupi sa $EF \leq 40\%$, dok u grupi sa $EF > 40\%$ nije bilo smrtnog ishoda.

U grupi bolesnika sa $EF > 40\%$ preživljavanje do 30 dana bilo je 100%.

Kod bolesnika sa SDLK verovatnoća preživljavanja u prvih 7 dana iznosila je 97.2%, do 18. dana 96.1%, a do 25. dana 95% (**Grafikon 16**).



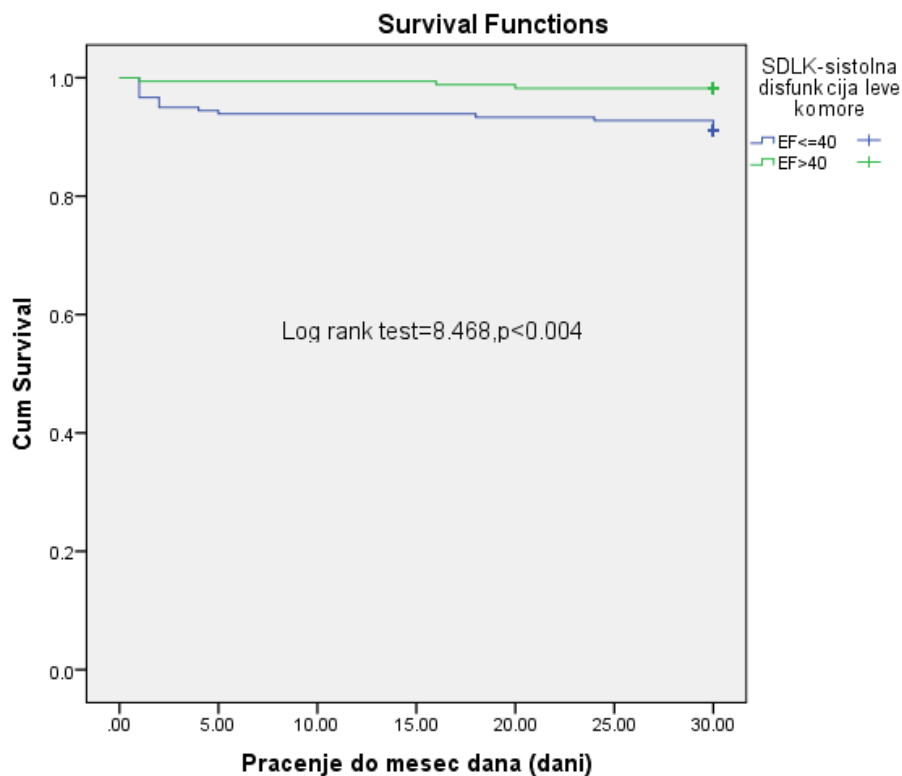
Grafikon 16. Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja do 30 dana

Među grupama formiranim u odnosu na visinu EF dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći preživljavanja (Log Rank test=8.586, $p < 0.003$).

Kaplan Meier-ova kriva MACE do 30 dana praćenja

U periodu do 30 dana MACE je registrovan kod 19 (5.5%) bolesnika. Praćenje bolesnika do neželjenog događaja je prikazano na Kaplan Meier-ovoj krivoj (**Grafikon 17**).

U okviru MACE tokom praćenja do 30 dana 6 (1.7%) bolesnika je imalo smrtni ishod, 9 (2.6%) bolesnika je imalo reinfarkt, kod 2 (0.6%) bolesnika je rađena CABG na TVR, a 2(0.6%) bolesnika su imala CVI.



Grafikon 17. Kaplan Meier-ova kriva za MACE do 30 dana

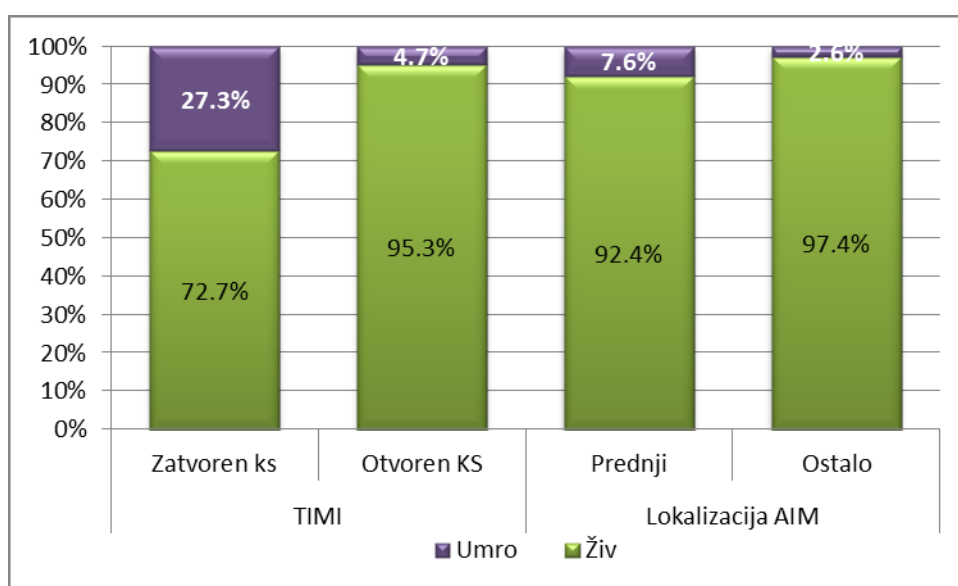
Verovatnoća pojave MACE u prvih mesec dana od STEMI lečenog metodom primarne PCI je statistički značajno učestalija u grupi sa $EF \leq 40\%$ (Log Rank test=8.468, $p < 0.004$). U grupi bolesnika sa SDLK verovatnoća praćenja do 30 dana iznosi 91.1%, a u grupi bez SDLK verovatnoća praćenja u istom periodu iznosi 98.2%.

1-godišnji mortalitet

Do godinu dana praćenja umrlo je 19 (5.5%) bolesnika, od toga 16 (4.6%) bolesnika je imalo SDLK, a statistički značajno manje, odnosno 3 (0.86%) bolesnika je bilo bez SDLK ($\chi^2=8.496$, $p < 0.004$).

Analizom karakteristika bolesnika koji su do godinu dana praćenja imali smrtni ishod došli smo do sledećeg zaključka:

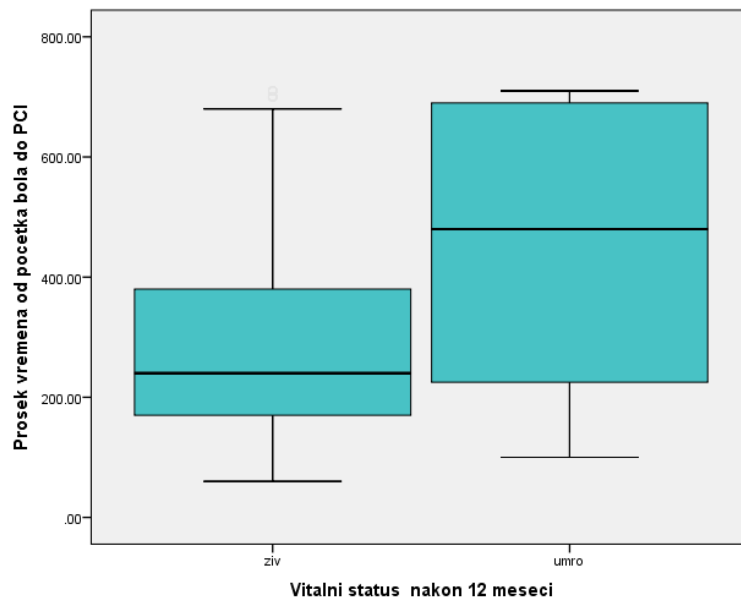
Umrli bolesnici su u odnosu na preživeli bili statistički značajno stariji (66.5 vs 57.7) ($p < 0.001$), imali su značajno češće prednju lokalizaciju infarkta (7.6% vs 2.6%) ($p < 0.043$), značajno višu SF pri prijemu (91.6% vs 81.5%) ($p < 0.007$), češće su imali srčanu insuficijenciju Killip klasu ≥ 2 koja se razvila tokom hospitalizacije (40.9 % vs 3.1%) ($p < 0.0001$), novonastali RBBB (23.1% vs 4.8%) ($p < 0.004$), u većem broju su bili bez STR (14.7% vs 4.5%) ($p < 0.012$).



Grafikon 18. Mortalitet prema stepenu TIMI i lokalizaciji infarkta

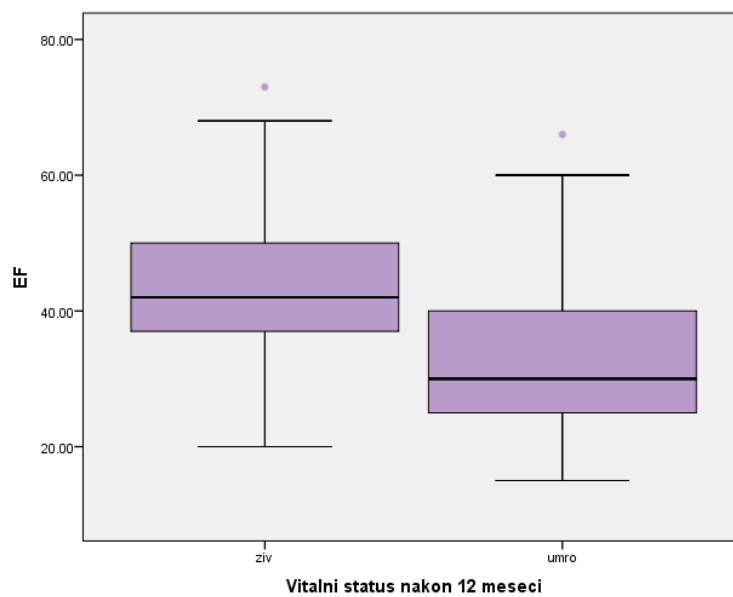
Umrli bolesnici su imali značajno češće TIMI < 3 posle PCI u odnosu na preživeli (27.3% vs 4.7%) ($p < 0,001$) (**Grafikon 18**).

Umrli bolesnici su u 1-godišnjem praćenju imali i značajno duže vreme od početka bola do izvođenja primarne PCI u odnosu na preživeli (444 min. vs 295 min.) ($p < 0.001$) što je prikazano u **Grafikonu 19**.



Grafikon 19. Ishemijsko vreme u odnosu na 1-godišnji mortalitet

Prosečna EF bolesnika umrlih do godinu dana praćenja bila je statistički značajno niža (32.8% vs 43.7%) ($p < 0.0001$), dok je prosečna vrednost WMSI indeksa bila statistički značajno viša u odnosu na preživjele (1.71 vs 1.46) ($p < 0.001$).



Grafikon 20. Ejekciona frakcija u odnosu na 1-godišnji mortalitet

Umrli su u odnosu na preživjele imali značajno više vrednosti BNP (140.1 vs 84.9) ($p<0.05$), troponina I (132.8 vs 68.2) ($p<0.01$), CRP-a (45.2 vs 23.1) ($p<0.025$), broja leukocita (14.8 vs 12.9) ($p<0.03$) i neutrofila (83.8 vs 77.5) ($p<0.005$).

Kardijalni uzrok smrti u ukupnom uzorku je imalo 15 (4.3%) bolesnika, dok je 4 (1.1%) bolesnika imalo smrtni ishod druge etiologije.

U grupi sa $EF \leq 40\%$ kardijalni uzrok smrtnog ishoda u odnosu na nekardijalni je statistički značajno češći (6.7% vs 2.2%) ($\chi^2=9,000$, $p<0.011$).

U grupi bez SDLK 3 (1,8%) bolesnika je imalo kardijalnu smrt ($p<0.011$), dok nekardijalna uzrok smrtnog ishoda nije zabeležen.

Kao univarijantni prediktori smrtnog ishoda izdvojili su se: starosna dob ($p<0,001$), godine života ≥ 65 godine ($p<0,018$), viša vrednost srčane frekvence pri prijemu ($p<0,007$), niža vrednost EF ($p<0,0001$), pojava SDLK ($p<0,009$), prednja lokalizacija infarkta ($p<0,045$).

Pojava srčane insuficijencije tokom hospitalizacije je takođe bila univarijantni prediktor smrtnog ishoda ($p<0.0001$), kao i viši stepen Killip klase SI tokom hospitalizacije ($p<0.0001$), TIMI < 3 posle PCI ($p<0.003$), viša vrednost troponina I ($p<0,006$), BNP-a ($p<0,023$), CRP-a ($p<0,029$), viša vrednost leukocita ($p<0,021$), neutrofila ($p<0,004$) kao i viša vrednost prijemne glikemije ($p<0,030$).

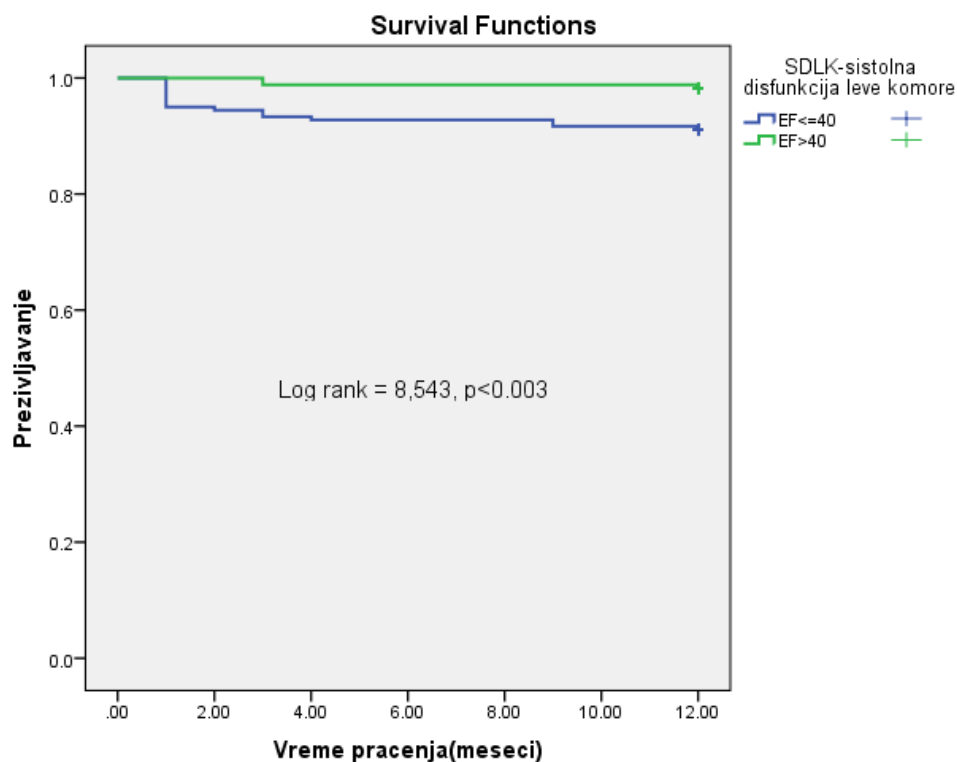
Odsustvo rezolucije ST-segment elevacije ($p<0,015$), novonastali RBBB ($p<0,007$), duže ishemijsko vreme ($p<0,001$), trosudovna koronarna bolest ($p<0.012$), viša vrednost WMSI ($p<0.0001$), primena diuretika ($p<0.002$) i kardiotonika u lečenju tokom hospitalizacije su se takođe izdvojili kao univarijantni prediktori smrtnog ishoda u 1-godišnjem kliničkom praćenju (**Tabela 23**).

Tabela 23. Univarijantni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta

| Obeležja | HR | Sig. | 95.0% CI | |
|------------------------------------|--------|-------|----------|--------|
| | | | Donja | Gornja |
| Starost | 1.078 | 0.001 | 1.031 | 1.127 |
| Starost \geq 65 god. | 2.969 | 0.018 | 1.206 | 7.308 |
| Srčana frekvenca | 1.032 | 0.007 | 1.009 | 1.056 |
| Prednja lokalizacija | 0.720 | 0.045 | 0.523 | 0.992 |
| SI tokom hospitalizacije | 15.555 | 0.000 | 6.304 | 38.383 |
| Killip klasa-tokom hospitalizacije | 4.939 | 0.000 | 3.094 | 7.884 |
| TIMI posle PCI (kont.) | 6.448 | 0.003 | 1.877 | 22.153 |
| TIMI posle PCI < 3 | 0.155 | 0.003 | 0.045 | 0.533 |
| Prijemna glikemija | 1.101 | 0.030 | 1.009 | 1.201 |
| Troponin I | 1.003 | 0.006 | 1.001 | 1.006 |
| BNP | 1.003 | 0.023 | 1.000 | 1.005 |
| CRP | 1.008 | 0.029 | 1.001 | 1.015 |
| Leukociti | 1.138 | 0.021 | 1.019 | 1.271 |
| Neutrofili | 1.093 | 0.004 | 1.029 | 1.161 |
| Pad Hgb | 0.261 | 0.033 | 0.076 | 0.896 |
| Bez STR | 3.536 | 0.015 | 1.273 | 9.821 |
| Blok desne grane | 5.437 | 0.007 | 1.582 | 18.679 |
| Ishemijsko vreme | 1.004 | 0.001 | 1.001 | 1.006 |
| Broj krvnih sudova | 2.053 | 0.012 | 1.168 | 3.609 |
| EF | 0.896 | 0.000 | 0.851 | 0.944 |
| SDLK | 0.194 | 0.009 | 0.057 | 0.667 |
| WMSI | 15.481 | 0.001 | 3.283 | 73.006 |
| Diuretici | 0.249 | 0.002 | 0.101 | 0.612 |
| Kardiotonici | 0.176 | 0.002 | 0.058 | 0.530 |

HR (*eng.* Hazard ratio), odnos šansi; CI (*eng.* confidence interval), interval poverenja; BNP=B-tip natriuretskog peptida; EF=ejekciona frakcija; SDLK=sistolna disfunkcija leve komore; SI=srčana insuficijencija; TIMI= (*engl.* Thrombolysis in myocardial infarction), gradacija protoka; CRP=C-reaktivn protein; Hgb=hemoglobin; STR=rezolucija ST-elevacije; WMSI=(*eng.* Wall-motion score index), indeks pokretljivosti zidova leve komore

Analizom Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja tokom 1-godišnjeg praćenja u odnosu na SDLK dobijena je verovatnoća preživljavanja u grupi sa SDLK u toku 12 meseci koja je iznosi 91.1%, dok je u grupi sa EF > 40% verovatnoća preživljavanja u 12-tom mesecu iznosila 98.2%.



Grafikon 21. Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja u 1-godišnjem praćenju

Verovatnoća preživljavanja je statistički značajno niža u grupi sa $EF \leq 40\%$, (Log Rank test=8.543, $p<0.003$).

Tabela 24. Nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta

| Obeležja | HR | Sig. | 95.0% CI HR | |
|-----------------------------|-------|-------|-------------|--------|
| | | | Donja | Gornja |
| BNP | 1.004 | 0.041 | 1.000 | 1.008 |
| EF | 0.924 | 0.048 | 0.880 | 1.008 |
| Starosna dob ≥ 65 god. | 2.866 | 0.040 | 1.050 | 7.829 |
| SI-tokom hospitalizacije | 15.19 | 0.002 | 2.627 | 87.81 |
| TIMI < 3 posle PCI | 0.169 | 0.024 | 0.036 | 0.788 |
| Neutrofili (kontinuirano) | 1.091 | 0.030 | 1.009 | 1.180 |
| Ishemijsko vreme | 1.004 | 0.005 | 1.001 | 1.006 |

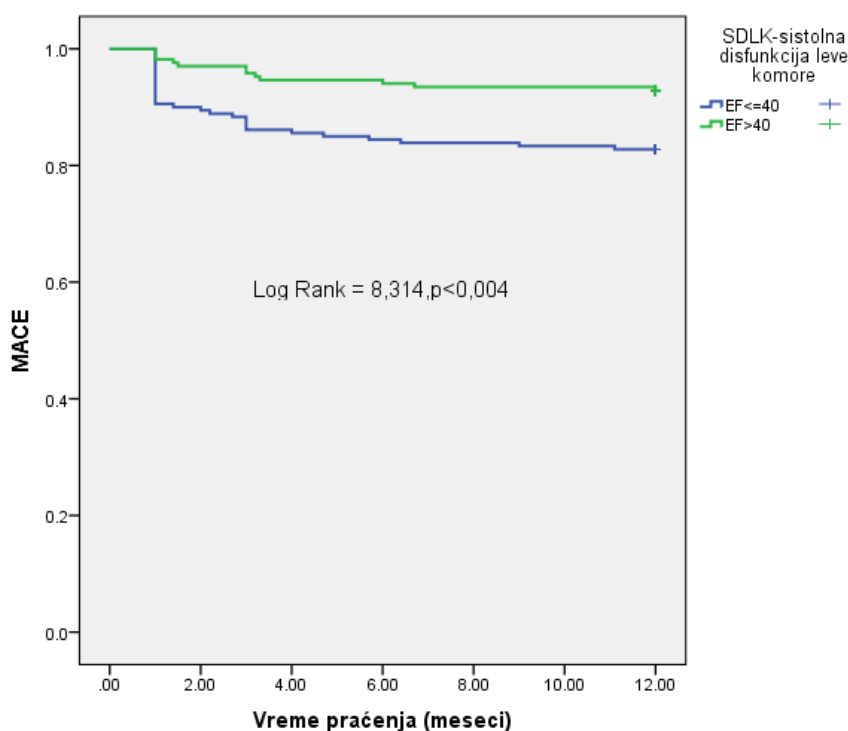
HR= (eng. Hazard ratio), odnos šansi; CI= (eng. confidence interval): interval poverenja
 BNP=B-tip natriuretskog peptida; EF=ejekciona frakcija; TIMI= (engl. Thrombolysis in myocardial infarction), gradacija protoka

Kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda u Cox-ovom multivarijantnom modelu tokom 1-godišnjeg praćenja izdvojili su se:

Viša vrednost BNP-a ($p < 0.041$), niža vrednost EF ($p < 0.048$), starosna dob ≥ 65 godina ($p < 0.040$), pojava SI tokom hospitalizacije ($p < 0.002$), stepen TIMI protoka < 3 posle PCI ($p < 0.024$), duže ishemijsko vreme ($p < 0.005$) kao i veći broj neutrofila ($p < 0.030$).

1-godišnji MACE

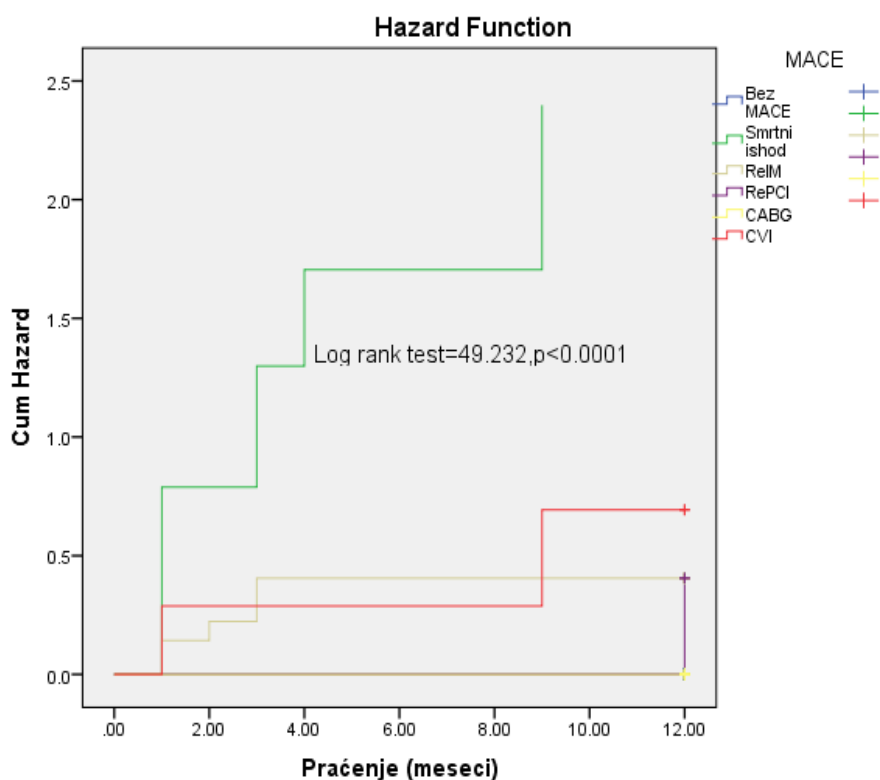
Do godinu dana praćenja 43 (12.4%) bolesnika je imalo MACE. Analizom pojave MACE i prikazom Kaplan-Meier-ove krive praćenja tokom jedne godine u odnosu na SDLK dobijena je verovatnoća praćenja u grupi sa SDLK u 12-tom mesecu, koja iznosi $82.8\% \pm 8.0\%$, dok u grupi sa EF $> 40\%$ ona iznosi $92.9\% \pm 2.0\%$, (Log Rank test=8.314, $p < 0.004$)



Grafikon 22. Kaplan-Meier-ova kriva za MACE u 1-godišnjem praćenju

Verovatnoća pojave MACE

- Tokom praćenja 11 bolesnika je imalo smrtni ishod.
- Reinfarkt je imalo 15 bolesnika, a verovatnoća preživljavanja do 12 meseci je kod bolesnika sa reinfarktom iznosila 66.7%
- Tri bolesnika je imalo re-PCI na TVR, a verovatnoća preživljavanja do 12 meseci je kod bolesnika sa re-PCI iznosila 66.7%



Grafikon 23. Pojave MACE u 1-godišnjem praćenju

- Deset bolesnika je imalo CABG. Verovatnoća preživljavanja do 12 meseci je iznosila 100%
- Četiri bolesnika je imalo CVI, a od tog broja dva bolesnika su imala smrtni ishod. Verovatnoća preživljavanja do 12 meseci kod ovih bolesnika je iznosila 50%.

Prediktori 1-godišnjeg MACE

Univarijantni prediktori MACE tokom prve godine praćenja bili su: niža EF ($p < 0.0001$), pojava SDLK ($p < 0.006$) i SI tokom hospitalizacije ($p < 0.0001$), viša Killip klasa tokom hospitalizacije ($p < 0.0001$), više vrednosti troponina I ($p < 0.022$), veći broj leukocita ($p < 0.003$) i neutrofila ($p < 0.005$) i duže ishemijsko vreme ($p < 0.024$).

Takođe, kao univarijantni prediktori MACE su se izdvojili i izostanak STR, ($p < 0.008$), pojava novonastalog RBBB ($p < 0.029$), višesudovna bolest ($p < 0.0001$), implantacija BMS ($p < 0.018$), rana tromboza stenta ($p < 0.0001$), veći WMSI ($p < 0.002$), primena diuretske terapije ($p < 0.012$) i kardiotonika ($p < 0.02$) (**Tabela 25**).

Tabela 25. Univarijantni prediktori 1-godišnjeg MACE

| Obeležja | Exp(B) | Sig. | 95.0% CI for Exp(B) | |
|------------------------------------|--------|-------|---------------------|--------|
| | | | Lower | Upper |
| EF | 0.947 | 0.000 | 0.918 | 0.976 |
| SDLK | 0.392 | 0.006 | 0.201 | 0.763 |
| SI tokom hospitalizacije | 6.863 | 0.000 | 3.453 | 13.643 |
| Killip klasa tokom hospitalizacije | 3.928 | 0.000 | 2.597 | 5.941 |
| Troponin I | 1.003 | 0.022 | 1.000 | 1.005 |
| Leukociti | 1.120 | 0.003 | 1.039 | 1.208 |
| Neutrofili | 1.056 | 0.005 | 1.016 | 1.096 |
| Bez STR | 2.695 | 0.008 | 1.292 | 5.620 |
| RBBB | 3.143 | 0.029 | 1.123 | 8.799 |
| Ishemijsko vreme | 1.002 | 0.024 | 1.000 | 1.003 |
| Broj krvnih sudova | 1.976 | 0.000 | 1.359 | 2.873 |
| Vrste stenta | 0.391 | 0.018 | 0.180 | 0.851 |
| WMSI | 4.971 | 0.002 | 1.844 | 13.399 |
| Diuretici | 0.454 | 0.012 | 0.245 | 0.843 |
| Kardiotonici | 0.331 | 0.020 | 0.130 | 0.840 |

EF=ejekciona frakcija; SDLK=sistolna disfunkcija leve komore; SI=srčana insuficijencija; STR=ST-segment rezolucija; RBBB=(engl. right bundle branch block), blok desne grane; WMSI=(engl. Wall motion score index), indeks pokretljivosti zidova leve komore

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi smo dobili nezavisne prediktore 1-godišnjeg MACE koji su prikazani u **Tabeli 26**.

Tabela 26. Multivarijantni nezavisni prediktori 1-godišnjeg MACE

| Obeležja | HR | Sig. | 95.0% CI (HR) | |
|------------------------------------|-------|-------|---------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| SDLK | 0.490 | 0.042 | 0.247 | 0.973 |
| Killip klasa tokom hospitalizacije | 3.127 | 0.000 | 1.929 | 5.068 |
| Leukociti | 1.105 | 0.026 | 1.012 | 1.206 |
| Ishemijsko vreme | 1.002 | 0.032 | 1.000 | 1.004 |
| Tromboza stenta | 0.149 | 0.000 | 0.061 | 0.361 |
| Vrste stenta | 0.330 | 0.003 | 0.157 | 0.694 |
| Broj krvnih sudova | 2.002 | 0.000 | 1.364 | 2.937 |

Kao nezavisni prediktori 1-godišnjeg MACE su se izdvojili: SDLK ($p < 0.042$), viši stepen Killip klase tokom hospitalizacije ($p < 0.0001$), više vrednosti leukocita ($p < 0.026$), duže ishemijsko vreme ($p < 0.032$), rana tromboza stenta ($p < 0.0001$), veći broj značajno suženih koronarnih krvnih sudova ($p < 0.0001$) i vrsta stenta ($p < 0.003$)

Mortalitet i MACE u odnosu na stepen SDLK

Analizom stepena SDLK i povezanosti sa pojavom MACE i mortalitetom tokom praćenja dobili smo da je :

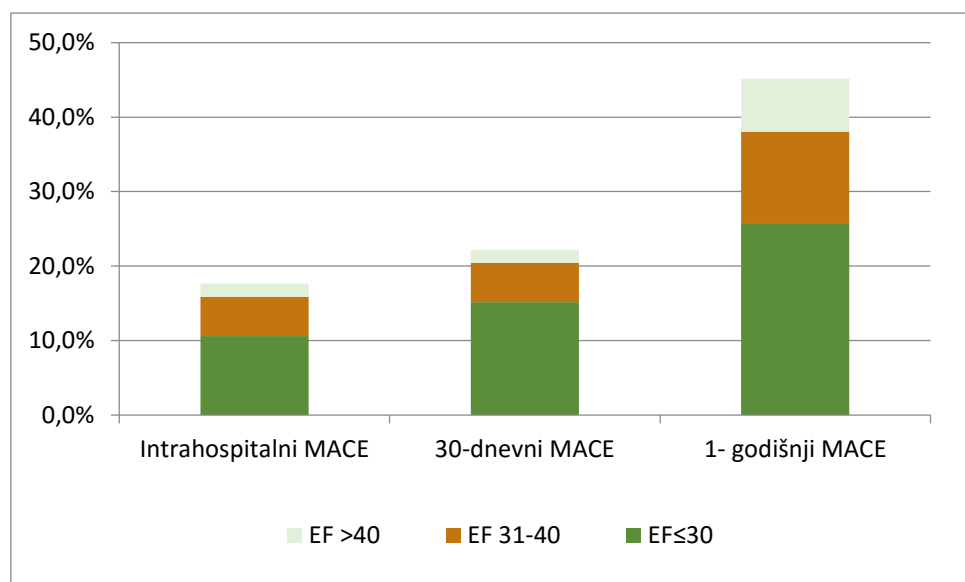
- Stepen SDLK povezan sa pojavom MACE tokom intrahospitalnog praćenja. Pojava MACE je statistički značajno učestalija u grupi sa SDLK i EF $\leq 30\%$ ($p < 0.014$) u odnosu na grupu sa EF od 31-40% (OR=2.13) kao i u odnosu na grupu sa EF $> 40\%$ (OR=6.53) gde je verovatnoća pojave MACE u grupi sa EF $\leq 30\%$ viša 6.5 puta u odnosu na bolesnike sa EF $> 40\%$, a 2.1 puta viša u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40%.
- Intrahospitalni mortalitet je statistički značajno učestaliji u grupi sa EF $\leq 30\%$ ($p < 0.015$) u odnosu na grupu sa EF od 31-40% (OR=9.26) sa verovatnoćom 9 puta većom za smrtni ishod u grupi sa EF $\leq 30\%$.

Tabela 27. Pojava MACE i mortaliteta u odnosu na stepen SDLK tokom 1-godišnjeg praćenja

| Obeležja | Total n=348 | | EF≤30% n=66 | | EF 31-40% n=114 | | EF >40% n=168 | | sign |
|--|----------------|--------|----------------|--------|--------------------|--------|------------------|--------|--------|
| <i>Intrahospitalni MACE</i> | | | | | | | | | |
| Ne | 332 | 95.40% | 59 | 89.39% | 108 | 94.74% | 165 | 98.21% | 0.014 |
| Da | 16 | 4.60% | 7 | 10.61% | 6 | 5.26% | 3 | 1.79% | |
| Smrtni ishod | 5 | 1.44% | 4 | 6.06% | 1 | 0.88% | 0 | 0.00% | 0.135 |
| ReIM | 8 | 2.30% | 3 | 4.55% | 4 | 3.51% | 1 | 0.60% | |
| CABG | 2 | 0.57% | 0 | 0.00% | 1 | 0.88% | 1 | 0.60% | |
| CVI | 1 | 0.29% | 0 | 0.00% | 0 | 0.00% | 1 | 0.60% | |
| Ukupno | 16 | 4.60% | 7 | 10.61% | 6 | 5.26% | 3 | 1.79% | |
| <i>Intrahospitalni mortalitet</i> | | | | | | | | | |
| Ukupno | 6 | 1,70% | 5 | 7.60% | 1 | 0.88% | 0 | 0.00% | 0.0001 |
| <i>30-dnevni MACE</i> | | | | | | | | | |
| Ne | 329 | 94.54% | 56 | 84.85% | 108 | 94.74% | 165 | 98.21% | 0.0001 |
| Da | 19 | 5.46% | 10 | 15.15% | 6 | 5.26% | 3 | 1.79% | |
| Smrtni ishod | 6 | 1.72% | 5 | 7.58% | 1 | 0.88% | 0 | 0.00% | 0.236 |
| ReIM | 9 | 2.59% | 4 | 6.06% | 4 | 3.51% | 1 | 0.60% | |
| CABG | 2 | 0.57% | 0 | 0.00% | 1 | 0.88% | 1 | 0.60% | |
| CVI | 2 | 0.57% | 1 | 1.52% | 0 | 0.00% | 1 | 0.60% | |
| Ukupno | 19 | 5.46% | 10 | 15.15% | 6 | 5.26% | 3 | 1.79% | |
| <i>30-dnevni mortalitet</i> | | | | | | | | | |
| Ukupno | 9 | 2.59% | 8 | 12.12% | 1 | 0.88% | 0 | 0.00% | 0.0001 |
| <i>1-godišnji MACE</i> | | | | | | | | | |
| Ne | 305 | 87.64% | 49 | 74.24% | 100 | 87.72% | 156 | 92.86% | 0.001 |
| Da | 43 | 12.36% | 17 | 25.76% | 14 | 12.28% | 12 | 7.14% | |
| Smrtni ishod | 11 | 3.16% | 6 | 9.09% | 3 | 2.63% | 2 | 1.19% | 0.009 |
| ReIM | 15 | 4.31% | 7 | 10.6% | 5 | 4.39% | 3 | 1.79% | |
| RePCI | 3 | 0.86% | 1 | 1.52% | 1 | 0.88% | 1 | 0.60% | |
| CABG | 10 | 2.87% | 1 | 1.52% | 4 | 3.51% | 5 | 2.98% | |
| CVI | 4 | 1.15% | 2 | 3.03% | 1 | 0.88% | 1 | 0.60% | |
| Ukupno | 43 | 12.36% | 17 | 25.76% | 14 | 12.28% | 12 | 7.14% | |
| <i>1- godišnji mortalitet</i> | | | | | | | | | |
| Ukupno | 19 | 5.46% | 12 | 18.18% | 4 | 3.51% | 3 | 1.79% | 0.0001 |

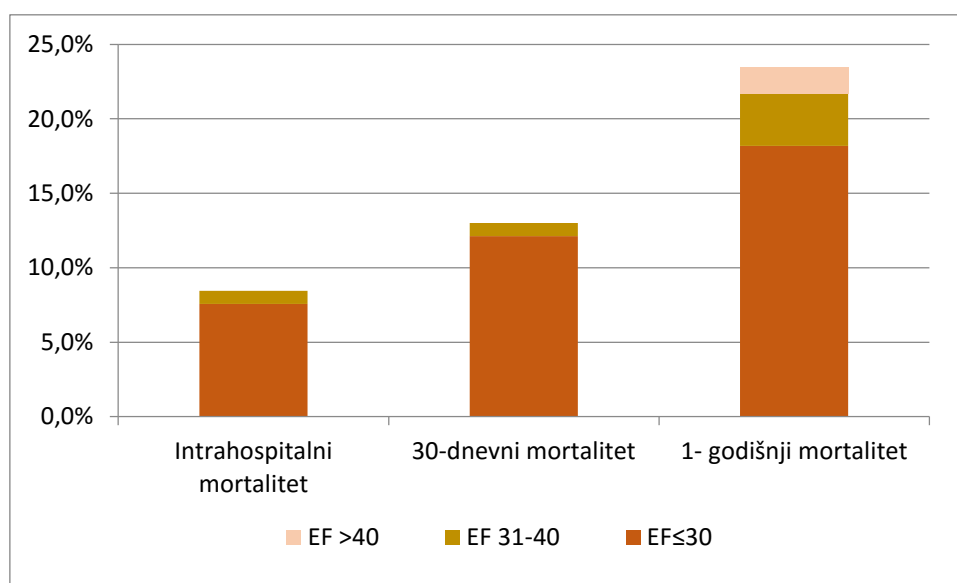
ReIM=reinfarkt, CABG=(engl. Coronary Artery Bypass Graft), aortokoronarno premošćenje; CVI=cerebrovaskularni inzult; RePCI=ponovljena PCI na IRA

- Stepen SDLK je povezan sa pojavom MACE tokom 30 dana praćenja. Pojava MACE je statistički značajno učestalija u grupi sa EF \leq 30% ($p < 0.0001$) u odnosu na EF od 31-40% (OR=3.21) kao i u odnosu na EF $>$ 40% (OR=9.82) gde je verovatnoća pojave MACE u grupi sa EF \leq 30% blizu 10 puta veća u odnosu na bolesnike sa EF $>$ 40%, a 3.2 puta veća u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40%.
- Mortalitet u 30-dnevnom praćenju je statistički značajno učestaliji u grupi sa SDLK i EF \leq 30% ($p < 0.003$) u odnosu na EF od 31-40% (OR=5.2) sa verovatnoćom 5 puta višom za smrtni ishod u grupi sa EF od 31 do 40%.
- Stepen SDLK je povezan sa pojavom MACE tokom godinu dana praćenja. Pojava MACE je statistički značajno učestalija u grupi sa SDLK i EF \leq 30% ($p < 0.0001$) u odnosu na EF od 31-40% (OR=2.48) kao i u odnosu na EF $>$ 40% (OR=4.51) gde je verovatnoća pojave MACE u grupi sa EF \leq 30% 4.5 puta veća u odnosu na grupu bolesnika sa EF $>$ 40% i 2.5 puta veća u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40%. (**Grafikon 24**).



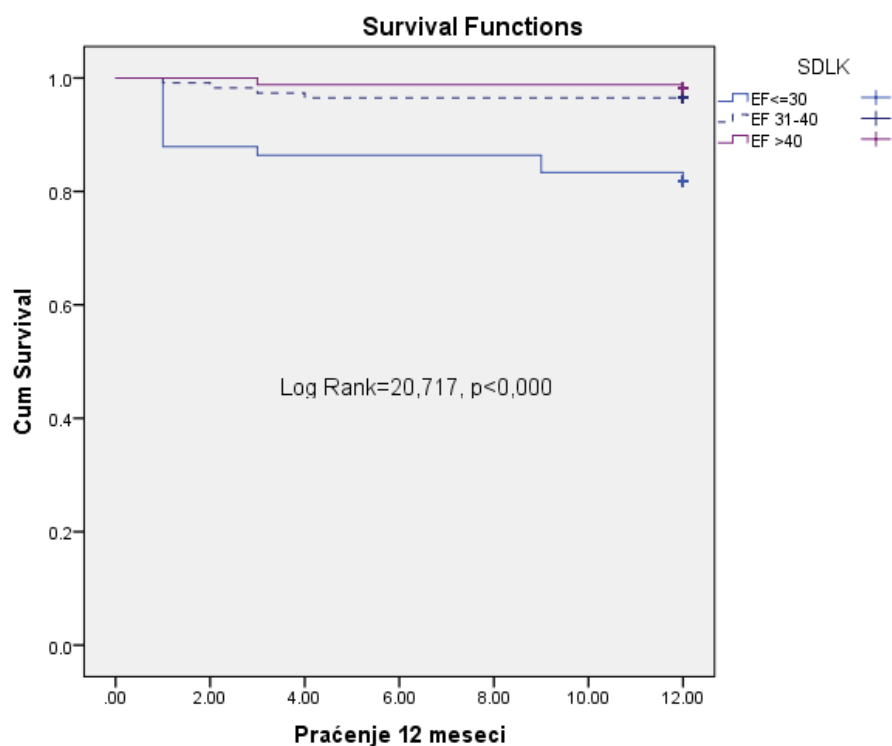
Grafikon 24. MACE u odnosu na stepen SDLK tokom 1-godišnjeg praćenja

- Mortalitet u 1-godišnjem praćenju je učestaliji u grupi sa SDLK $\leq 30\%$ ($p=0.351$) u odnosu na grupu sa EF od 31-40% ($OR=1.48$) sa verovatnoćom 48% višom za smrtni ishod u grupi sa EF $\leq 30\%$, dok je statistički značajno učestaliji u podgrupi sa EF $\leq 30\%$ ($p<0.0001$) u odnosu na EF $> 40\%$ ($OR=10.18$) sa verovatnoćom 10 puta višom za smrtni ishod u grupi sa EF $\leq 30\%$ u odnosu na grupu sa EF $>40\%$ (**Grafikon 25**).



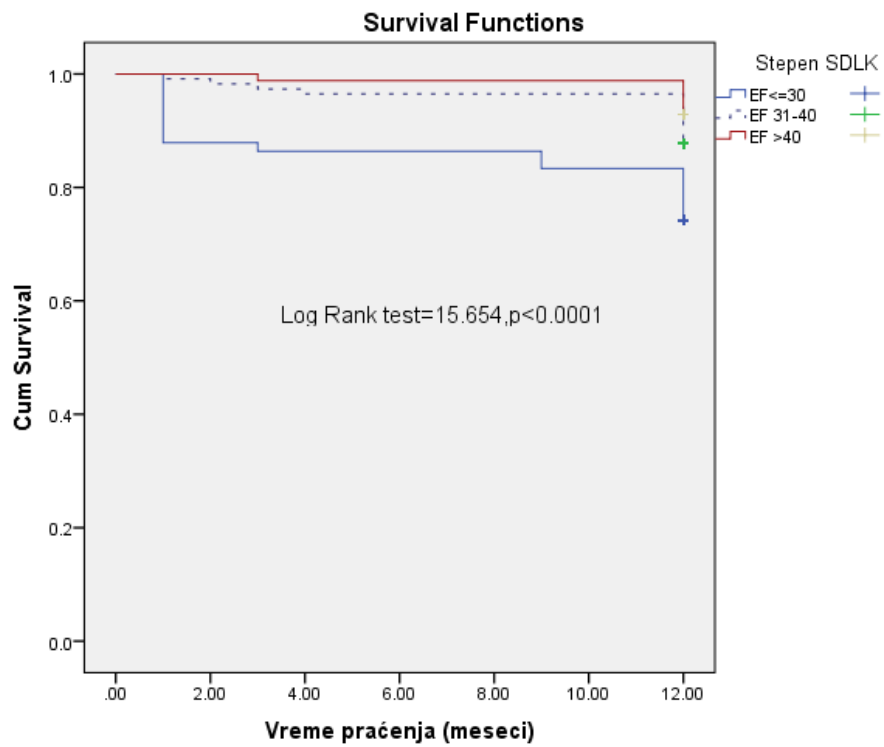
Grafikon 25. Mortalitet u odnosu na stepen SDLK tokom 1-godišnjeg praćenja

Analizom ishoda u odnosu na stepen SDLK zaključeno je da su bolesnici sa EF $\leq 30\%$ imali statistički značajno najmanju verovatnoću preživljavanja (81.8%) do 12 meseci ($\text{Log Rank}=20.717$, $p<0.0001$) u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40% (96.5%), kao i u odnosu na bolesnike sa EF $> 40\%$ (98.2%) koji su imali statistički značajno najvišu verovatnoću preživljavanja (**Grafikon 26**).



Grafikon 26. Kaplan-Meier-ova kriva 1-godišnjeg preživljavanja u odnosu na stepen SDLK

Analizom pojave MACE u odnosu na stepen SDLK zaključeno je da su bolesnici sa $EF \leq 30\%$ imali statistički značajno najvišu verovatnoću pojave MACE (74.2%) do 12 meseci (Log Rank=15.654, $p < 0.0001$) u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40% (87.7%), kao i u odnosu na bolesnike sa $EF > 40\%$ (92.9%) koji su imali statistički značajno najnižu verovatnoću pojave MACE, odnosno najduže praćenje bez pojave neželjenog događaja (**Grafikon 27**).



Grafikon 27. Kaplan-Meier-ova kriva 1-godišnjeg MACE u odnosu na stepen SDLK

5. DISKUSIJA

Uprkos savremenoj terapiji u lečenju akutnog infarkta sa ST-elevacijom i rekanalizaciji epikardne koronarne arterije odgovorne za nastanak infarkta u optimalnom vremenu i obimu, kod oko 30-40% bolesnika se javlja redukovana EF leve komore koja je udružena sa disfunkcijom leve komore (97, 98). Rana detekcija bolesnika koji su pod povećanim rizikom od nastanka SDLK treba da nas usmeri na pravovremeno i adekvatno lečenje ovih bolesnika i na taj način utiče na njihovu prognozu. Upravo zbog toga, primarni cilj našeg rada bio je da izdvojimo prediktore SDLK koji će nam pomoći u ranoj stratifikaciji visokorizičnih bolesnika. Kao sledeći cilj smo postavili da utvrdimo uticaj SDLK na kratkotročnu i 1-godišnju prognozu ovih bolesnika.

Bolesnici u našoj studiji, a njihov broj je određen statistički (radi što adekvatnije procene rezultata), su podeljeni u dve grupe prema vrednosti EF leve komore i to na grupu sa $EF \leq 40\%$, odnosno sa SDLK i grupu sa $EF > 40\%$ nakon STEMI lečenih metodom primarne PCI.

Analizom demografskih karakteristika bolesnika našli smo da je njihova prosečna starost bila 58.2 godine i da nije postojala značajna razlika između ispitivanih grupa. Sličnu starosnu dob su pokazali i drugi autori koji su ispitivali bolesnike sa SDLK, ali je pokazano i to da je viši stepen SDLK bio povezan sa starijom životnom dobi (38, 99). Poznato je da biološka starost ima negativan uticaj na prognozu bolesnika sa AIM bez obzira na način lečenja (100, 101). To se pre svega objašnjava češćim prisutvom komorbiditeta, zastupljenijom višesudvnom koronarnom bolešću kod starijih kao i češćim značajnim krvarenjima nakon PCI u odnosu na mlađe bolesnike, ali je takođe pokazano, da i pri istom oštećenju miokarda, kod starijih bolesnika postoji veći broj komplikacija u odnosu na mlađe (100). Starosna dob ≥ 65 godina se u našoj grupi bolesnika izdvojila kao nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta. I autori CADILLAC studije (100) nalaze da su godine života nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta, ishemijskog CVI i značajnih hemoragija. Jednogodišnji mortalitet je eksponencijalno rastao posle 65 godine života za svaku dekadu i iznosio je 1.6 % za < 55 godina, 2.1% od 55-65 godina, 7.1% od 65-75 godina i 11.1% > 75 godina.

Kada se govori o „graničnoj starosti“ u literaturi postoje različiti podaci, ali se smatra da prava biološka starost počinje sa 65 godina života (102, 103). U CADILLAC studiji je pokazano da je intrahospitalni mortalitet bio 5 puta veći kod bolesnika ≥ 75 godina u odnosu na one < 75 godina, a sa porastom ≥ 65 godina života se 1-godišnji mortalitet eksponencijalno povećavao i bio je 7 puta veći kod bolesnika ≥ 75 godina života. Zanimljiv nalaz ove studije je da godine života nisu uticale na pojavu reinfarkta, subakutnu trombozu stenta i potrebu za hitnom revaskularizacijom infarktne (ciljne) artetrije u 1-mesečnom i 1-godišnjem praćenju bolesnika (100).

U ukupnoj grupi naših bolesnika žene su činile (21.8%) i bile su značajno češće u grupi bez SDLK što se slaže i sa rezultatima iz literature (41, 65). Nije bilo značajne razlike između grupa u pogledu prisutva pojedinih faktora rizika za koronarnu bolest kao ni u broju prisutnih faktora rizika. Najzastupljeniji faktor rizika je bila hiperlipidemija, potom hipertenzije i pušenje. Sličnu zastupljenost faktora rizika nalazi i Hamdan i sar. (38). Nije bilo razlike između grupa ni u odnosu na prethodni CVI, anginu pectoris i bolest perifernih arterija. Ovo ukazuje da su grupe bile homogene u odnosu na „ulazne“ parametre.

Kašnjenje u vremenu do miokardne reperfuzije je značajno za oporavak funkcije leve komore i preživljavanje kod bolesnika sa AIM-om lečenih fibrinolizom (104), međutim ima kontroverznih stavova kada je u pitanju lečenje primarnom PCI (105, 106). Većina autora se slaže da kraće vreme do miokardne reperfuzije deluje protektivno na sistolnu funkciju leve komore i preživljavanje bolesnika (33, 38). Rezultati našeg rada su pokazali da je ishemijsko vreme bilo statistički značajno duže u grupi sa SDLK u odnosu na grupu bez SDLK 342.1 ± 185.6 vs 261.5 ± 169.9 , ($p < 0.0001$).

Značajno veću srčanu frekvencu pri prijemu su imali bolesnici sa nižom EF $\leq 40\%$ što se može objasniti i većim brojem bolesnika sa srčanom insuficijencijom u ovoj grupi, a što predstavlja patofiziološki mehanizam u njenom nastajanju.

Srčanu insuficijenciju pri prijemu je ukupno imalo 10.6% bolesnika, a sličnu zastupljenost SI su našli i autori CADILLAC studije (107), ali ima i drugačijih nalaza gde je SI pri prijemu bila znatno prisutnija. Tako je u NRMII-2 i -3 (National Registry of Myocardial Infarction) (108) 20.4% bolesnika imalo znake srčane insuficijencije pri prijemu. U GRACE registru (Global Registry of Acute Coronary Events) (101),

učestalost SI pri prijemu je bila 15.6%, ali značajno manje u odnosu na studije iz 90-tih godina prošlog veka kada je učestalost iznosila i do 40-50% (109). Nešto niža zastupljenost SI pri prijemu u našoj studiji se može objasniti time što su u studiju uključeni bolesnici sa prvim AIM-om, ali i što je kardiogeni šok pri prijemu bio ekskluzioni kriterijum. Santoro i sar. (110) su našli SI pri prijemu kod 17% bolesnika, dok se SI tokom hospitalizacije razvila kod samo 1.3% bolesnika. U našoj studiji srčana insuficijencija tokom hospitalizacije se javila kod 6.3% bolesnika, što je znatno više nego u ovoj studiji, ali i nešto manje nego u drugim studijama. Tako je u radu Spencera i sar. (108) ona registrovana kod 8.6% bolesnika, dok se u GRACE registaru SI tokom hospitalizacije pojavljuje kod 10.4% bolesnika (101).

Poznato je da SI kao komplikacija AIM-a bez obzira kada se javi (pri prijemu ili tokom hospitalizacije) ima negativan uticaj na kratkoročno i udaljeno preživljavanje bolesnika bez obzira na način lečenja (101, 111, 112), s tim što mnogi radovi ukazuju na to da SI koja se razvije tokom hospitalizacije ima jači uticaj na mortalitet od SI pri prijemu (101, 108).

Primenom primarne PCI u lečenju STEMI problem razvoja akutne SI nije mnogo proučavan, tako da u ovom trenutku nema meta analiza i velikih studija koje bi sa više strana sagledale ovaj problem. Santoro i sar. (110) su našli da su bolesnici koji su razvili SI tokom hospitalizacije imali značajno manje preživljavanje od onih sa SI pri prijemu ($p < 0.001$). Intrahospitalni i 6-mesečni mortalitet je bio 8% i 12% kod bolesnika sa SI pri prijemu, odnosno 26% i 33% kod bolesnika kod kojih se SI razvila tokom hospitalizacije. Srčana insuficijencija, bez obzira na vreme javljanja je bila nezavisni prediktor mortaliteta, ali rizik za smrtni ishod je bio veći u grupi kod koje se SI razvila tokom hospitalizacije. U našoj studiji, SI koja se razvila tokom hospitalizacije je bila nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta. Zanimljive nalaze u svojoj studiji su pokazali Rott i sar. (113) koji su podelili bolesnike nakon AIM-a na grupu sa Killip klasom I i drugu grupu koju su činili bolesnici sa Killip II i III klasom i poredili ishod u zavisnosti da li su lečeni konzervativnom ili invazivnom terapijom. Bolesnici koji su imali Killip II i III klasu pri prijemu, a koji su lečeni invazivnom terapijom imali su nižu stopu mortaliteta u 30-dnevnom praćenju od onih koji su lečeni neinvazivnom terapijom 7.6% vs 15.6%, kao i tokom praćenja od 30-dana do 6 meseci, 4.3% vs 13.6%, dok bolesnici sa Killip klasom I pri prijemu, lečeni invazivnom vs neinvazivnom terapijom

nisu imali bolji 30-dnevni ishod, 1.6% vs 3.2% i imali su sličnu stopu mortaliteta od 30-dana do 6 meseci, 1.9% vs 2.0%. Drugi autori (111) su pokazali da je Killip klasa pri prijemu udružena sa većim intrahospitalnim mortalitetom (2.4%, 7% i 19% za klasu I, II i III) i 6-mesečnim mortalitetom (4%, 10% i 28% za klasu I, II i III). Rezultati naše studije pokazuju da nakon STEMI lečenog metodom primarne PCI pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja raste sa porastom Killip klase tokom hospitalizacije. Viša Killip klasa tokom hospitalizacije se u našem radu, u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi izdvojila kao nezavisan prediktor intrahospitalnog i 1-godišnjeg MACE.

Prednja lokalizacija infarkta u našoj studiji je bila statistički značajno češća u grupi sa SDLK. Prednja lokalizacija je generalno udružena sa ekstenzivnom miokardnom nekrozom i stoga sa lošijom prognozom. Upravo veličina nekroze određuje i razvoj SDLK, te se prednja lokalizacija i pojavljuje kao značajno češća u grupi sa SDLK. To pokazuju i radovi drugih autora (94, 99, 114).

Rezolucija ST-segment elevacije, kao što je poznato korelira sa uspešnom reperfuzijom bilo da je ona mehanička kao što je PCI (115) ili farmakološka (116, 117). Odsustvo rane STR nakon angiografski uspešne primarne PCI identifikuje bolesnike koji imaju manju korist od ranog uspostavljanja koronarnog protoka kroz infarktenu arteriju, verovatno zbog mikrovaskularnog oštećenja i manjeg spašavanja miokarda (92). U našem radu detaljno smo analizirali promene ST-segment elevacije na EKG-u snimljenom pre primarne PCI i 1h nakon intervencije i uočili da je STR bila visoko statistički značajno češća u grupi sa EF > 40% ($p < 0.0001$) kao i da je postojala obrnuta korelacija između SDLK i STR ($R = -0.202$, $p < 0.0001$). Slične rezultate nalaze i drugi autori (92, 118).

Vrednosti CK i Troponina I ukazuju na veličinu infarkta i bile su značajno više u grupi sa SDLK što je očekivani rezultat. Kardiosecični troponini (troponin I i troponin T) pored svoje primarne dijagnostičke uloge mogu da pruže i značajne prognostičke informacije kod bolesnika sa AIM-om (119-121). Ohlamann i sar. (122) su našli da je nezavisan prediktor smrtnog ishoda u dugoročnom praćenju (42 ± 8 meseci) kod bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI bila Killip klasa III i IV i troponin I meren posle 72h od AIM-a. Hassan i sar. (123) su pokazali da je maksimalna vrednost troponina T unutar 24h od AIM-a bio nezavisan prediktor SI koja se razvila tokom 1-

godišnjeg praćenja bolesnika nakon STEMI lečenog primarnom PCI kao i nezavisan prediktor MACE tokom praćenja od prosečno 210 dana. Slično nalaze i drugi autori (124).

Vrednosti BNP su takođe bile statistički značajno više u grupi sa SDLK. U ovoj grupi je bio i veći broj bolesnika sa manifestnim znacima srčane insuficijencije. Brojni autori su pokazali povezanost između BNP i SDLK i SI (64, 69, 125, 126). U našoj studiji BNP je bio u obrnutoj korelaciji u odnosu na veličinu EF, odnosno bolesnici sa nižom EF su imali više vrednosti BNP-a uzetog pri prijemu. Međutim, ima i drugačijih nalaza (127).

Više vrednosti markera zapaljenja, leukocita, CRP-a i fibrinogena, u našem radu su registrovane u grupi sa $EF \leq 40\%$. Uesugi i sar. (128) su pokazali da je postojala negativna korelacija između vrednosti leukocita pri prijemu i EF leve komore. Primenom mehaničke reperfuzije (PCI) dolazi do naglog uspostavljanja protoka kroz okludiranu koronarnu arteriju što ubrzava inflamatorne procese, dovodeći do oštećenja miokarda, poznatog kao reperfuziono oštećenje. Među brojnim faktorima, leukociti, odnosno neutrofili igraju značajnu ulogu u tom procesu. Logično je pretpostaviti da što je veći infarkt, intenzivniji je i zapaljenski odgovor. Brojne studije pokazuju povezanost povišenih vrednosti CRP i SDLK i AIM-a (122, 129, 130). Porast CRP-a kod bolesnika sa AIM-om se uglavnom objašnjava stimulativnim efektima miokardnog oštećenja i nekroze koji dovodi do sistemskog zapaljenskog odgovora (131). Međutim, neke studije ukazuju na to da povećanje CRP-a u AIM-u može biti rezultat zapaljenja izazvanog rupturom plaka (132). Radovi su pokazali da je visok nivo CRP-a, kako pri prijemu, tako i njegove maksimalne vrednosti, povezan sa pojavom blage do teške SI (Killip II-IV) tokom hospitalizacije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (133, 134) (135, 136). Ima autora koji nisu našli povezanost između viših vrednosti CRP-a pri prijemu i niže EF leve komore (137, 138).

Učestalost DM u našoj grupi bolesnika iznosila je 23%, a prema podacima iz literature ovaj procenat se kreće od 20-25% (139). Kod bolesnika sa STEMI, čak i u odsusvu podataka o prethodnom DM, akutna hiperglikemija je česta. Podaci iz literature pokazuju da preko 50% svih bolesnika sa STEMI ima akutnu hiperglikemiju pri prijemu u bolnicu. Taj broj je za oko dva puta viši od učestalosti prethodno dijagnostikovanog DM (140). Mi smo dobili da je 65% od ukupnog broja bolesnika imalo prijemnu

glikemiju > 6.1 mmol/L. Prosečna vrednost glikemije pri prijemu za celu grupu naših bolesnika je iznosila 8.02 ± 3.5 i bila je značajno viša u grupi bolesnika sa SDLK u odnosu na grupu bez SDLK 8.28 ± 3.4 vs 7.75 ± 3.6 , $p=0.023$.

Sistematski pregled i meta analiza (141) za procenu rizika od intrahospitalnog mortaliteta i razvoja SI nakon infarkta miokarda kod pacijenata sa i bez DM koji su imali stres hiperglikemiju pri prijemu je pokazala da je prijemna glikemija od 8.0-10.0 mmol/L bila udružena sa povećanim rizikom od razvoja kongestivne SI i kardiogenog šoka kod pacijenata bez dijabetesa. Ona je bila udružena i sa povećanim rizikom od intrahospitalnog mortaliteta kod bolesnika sa ili bez DM.

Prisustvo hiperglikemije pri prijemu kod STEMI bolesnika se pokazalo kao značajan nezavisni prediktor ranog i kasnog mortaliteta ovih bolesnika i to nezavisno od prisustva DM (142). Pri porastu glikemije za svakih 1 mmol/l, mortalitet kod bolesnika bez DM se povećava za 4%, a kada glikemija dostigne vrednost 11 mmol/l mortalitet je sličan kao kod bolesnika sa DM (143).

Sistolnu disfunkciju leve komore sa ili bez posledične manifestne srčane insuficijencije je relativno lako dijagnostikovati ehokardiografskim pregledom gde se registruje dilatacija leve komore sa redukovanom EF (40). Miokardna ishemija utiče na sistolnu funkciju leve komore i to kako na globalnu tako i na segmentnu. Segmentna pokretljivost zidova leve komore, WMSI se koristi kao komplementarna metoda koja zajedno sa EF služi za procenu stepena sistolne disfunkcije leve komore. Kod naših bolesnika sa $EF \leq 40\%$, WMSI je bio statistički značajno viši u odnosu na grupu sa $EF > 40\%$ (1.7 vs 1.2) ($p < 0.0001$). Prema literaturi, stepen SDLK u odnosu na vrednost WMSI se može podeliti na: < 1.3 – zaštićena funkcija LK, ≥ 1.3 i < 1.7 – umerena SDLK, ≥ 1.7 – značajna SDLK (99), ali ima i drugačijih podela. Takođe, svi ostali ehokardiografski parametri koji su praćeni (EDD, ESD i dimenzije LPK) su bili značajno viši u grupi sa $EF \leq 40\%$.

Ono što karakteriše nelečenu SDLK je progresivno pogoršavanje ehokardiografskih parametara tokom vremena, sa povećanjem dilatacije leve komore i opadanjem EF, čak i kod pacijenata koji su u početku bili asimptomatski.

Akutni infarkt miokarda je najčešće uzrokovan rupturom plaka u jednoj od velikih epikardnih koronarnih arterija, pa je redukovana EF u STEMI pacijenata

najčešće udružena sa LM-om ili LAD kao infarktnom arterijom jer one vaskularizuju najveći segment srčanog mišića, tako da je i veličina akutnog miokardnog oštećenja veća nego kada je infarkt na arteriji Cx ili RCA (97). U našoj studiji je registrovana statistički značajno češća zastupljenost LAD kao infarktne arterije kao i proksimalna lokalizacija „culprit“ lezije u grupi sa $EF \leq 40\%$. U ovoj grupi bolesnika je češće bio implantiran DES nego u grupi sa $EF > 40\%$. Grupa Kineskih autora je analizirala uticaj LAD kao infarktne arterije na EF i dobila da su bolesnici kojima je LAD bila infarkt na arterija imali značajno nižu EF u odnosu na bolesnike kojima infarkt na arterija nije bila LAD (52.4% vs. 57.1%, $p < 0.01$). U multivarijantnoj analizi proksimalna okluzija LAD je bila udružena sa redukcijom EF ($< 55\%$) (97). Drugi autori koji su poredili prognostički značaj Cx i RCA kao infarktne arterije u inferiornoj lokalizaciji infarkta, našli su da je veličina infarkta bila značajno veća, a EF niža kod bolesnika koji su imali Cx kao infarkt na arteriju (144).

Proksimalna lokalizacija „culprit“ lezije u odnosu na medijalnu i distalnu, ukazuje na lošiji klinički ishod, jer okluzija u proksimalnom delu dovodi do većeg miokardnog oštećenja. Veći infarkt je povezan sa većim rizikom od nastanka SDLK kao i sa češćom pojavom aritmija. U našoj studiji proksimalna lokalizacija je bila statistički značajno češća u grupi bolesnika sa SDLK u odnosu na grupu bez SDLK, 55% vs 39%, $p < 0.002$. Karha i sar. (145) su našli da je proksimalna lokalizacija culprit lezije, a pre svega LAD, povezana sa višim maksimalnim vrednostima CK i većim infarktom kao i sa većom magnitudom ST-elevacije, što ukazuje na veće miokardno oštećenje.

Glavni mehanizam redukcije mortaliteta i veličine infarkta primenom primarne PCI u odnosu na fibrinolitičku reperfuziju, je veća stopa uspešno rekanalisane infarktne arterije primenom katetera. TIMI 3 protok se uspostavlja kod 90-95% pacijenata nakon primarne PCI u poređenju sa 30-40% nakon Streptokinaze i 50-60% nakon primene tkivnog aktivatora plazminogena (102). U našem radu TIMI 3 protok nakon primarne PCI je uspostavljen kod 97% bolesnika, i to u nešto manjem procentu kod bolesnika sa $EF \leq 40\%$ u odnosu na one sa $EF > 40\%$, ali ne i na nivou statističke značajnosti. Kao što je već poznato loš koronarni protok nakon primarne PCI je udržan sa nepovoljnim kliničkim ishodom. U našem radu TIMI protok < 3 (s tim što je protok TIMI 0 posle intervencije bio ekskluzivni kriterijum) nakon PCI je bio jedan od prediktora intrahospitalnog MACE i 1-godišnjeg mortaliteta. Kammler i sar. (146) su uključili i

analizirali bolesnike sa STEMI koji su podvrgnuti akutnoj PCI (primarna ili spašavajuća - engl. *rescue*) kako bi se utvrdila razlika u kliničkom i angiografskom nalazu onih sa i bez uspostavljenog TIMI 3 protoka. Kod 86% bolesnika je uspostavljen TIMI 3 protok nakon intervencije. U ovoj grupi intrahospitalni mortalitet je bio značajno manji (6.4% vs 32.9%, $p < 0.0001$), EF je bila bolja (51.3% vs 44.2%, $p < 0.0001$), kardiogeni šok se ređe javljao (10.9% vs. 24.3%, $p = 0.002$), ređe je primenjena prehospitarna fibrinolitička terapija (6.3% vs. 14.3%; $p = 0.015$) i upotreba intra-aortne balon pumpe je bila ređa (5.8% vs. 11.4%, $p = 0.045$) u poređenju sa bolesnicima sa TIMI ≤ 2 protokom. U 6-mesečnom praćenju bolesnici sa TIMI ≤ 2 protokom su češće imali NYHA klasu ≥ 1 i bili su češće podvrgnuti ponovnoj koronarnoj angiografiji radi invazivne procene koronarnog statusa. Kod ove grupe bolesnika infarktna arterija je češće bila LAD (54.3% vs. 44.6%, $p = 0.039$).

Kod oko 97% naših bolesnika je implantiran stent, što je u skladu sa preporukama (87), dok je kod oko 3% bolesnika rađena POBA. Od ukupnog broja 48 (14.2%) bolesnika je dobilo DES, s tim što je zastupljenost DES bila statistički viša u grupi sa EF $\leq 40\%$ u odnosu na grupu sa EF $> 40\%$ (19.5% vs 8.5%) ($p < 0.008$). Odluku o vrsti stenta je donosio interventni kardiolog, a ona je zavisila od lokalizacije i vrste lezije, prisutnog dijabetesa, restenoze metalnog stenta i dr. De Luca i sar. (147) su našli u meta analizi, poredeći rezultate balon angioplastike i implantacije BMS kod bolesnika sa AIM sličnu stopu ranog i kasnog mortaliteta i reinfarkta, mada je TVR bila značajno redukovana primenom BMS u 30-dnevnom i 12-mesečnom praćenju. U CADILLAC studiji, BMS i balon angioplastika su imale sličnu stopu postproceduralnog TIMI 3 protoka i miokardnog oporavka unutar 7 meseci. Nađeno je i slično preživljavanje, ali su oni sa BMS imali nižu stopu restenoze (22.2% vs 40.8%, $p < 0.0001$) i reokluzija infarktne arterije (5.7% vs 11.3%, $p = 0.01$) čime se objašnjava drastično niža stopa 1-godišnje TVR u ovoj grupi bolesnika (148, 149).

Vrsta stenta, odnosno primena BMS kod našim bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI se izdvojila kao nezavisan prediktor 1-godišnjeg MACE. U MULTISTRATEGY (Multicentre Evaluation of Single High Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) studiji (150) je pokazano da je nakon 8 meseci od STEMI, MACE (smrtni

ishod bilo kog uzroka, reinfarkt i TVR) bio udružen sa značajno nižim rizikom u grupi sa DES u odnosu na BMS (7.8% vs 14.5%; $p=0.004$) kao i da su oni sa DES imali nižu stopu TVR (3.2% vr 10.2%; $p<0.001$), dok je učestalost stent tromboze (ST) bila slična u obe grupe bolesnika (2.7% vr 4.0%; $p=0.31$).

Podaci iz literature ukazuju da je upotreba DES u primarnoj PCI pokazala prednost u odnosu na BMS u ranom smanjenju neželjenih srčanih događaja, međutim većina radova je imala period praćenja do godinu dana (151). Sa druge strane postoje autori koji ukazuju na povećan rizik od kasnih i veoma kasnih stent tromboza posle upotrebe DES. Brodie i sar. (152) su u studiji koja je pratila pojavu vrlo kasne tromboze stenta poredeći BMS i DES kod bolesnika sa STEMI našli da je stopa ST u prvoj godini bila slična kod BMS i DES (5.1% vs 4.0%), ali je brže rasla kod DES posle prve godine (1.9% /godišnje vs 0.6%/godišnje). Nakon 1 godine DES je bio najači nezavisni prediktor vrlo kasne tromboze stenta (HR: 3.79, $p=0.002$), prediktor reinfarkta (HR: 2.01, $p=0.014$) i reinfarkta na ciljnom krvnom sudu (HR: 3.16, $p=0.002$). Sa druge strane autori u HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) studiji (153) nisu našli razliku u stopi ST između DES i BMS u 2-godišnjem praćenju. Wallace i sar. (151) su u meta analizi koja je poredila DES i BMS u praćenju ≥ 3 godine došli do 3 važna zaključka i to da je primena DES u primarnoj PCI dovela do značajnog smanjenja TVR, nije registrovan porast mortaliteta ≥ 3 godine i nije zabeležen porast rizika ST kod bolesnika kojima je implantiran DES.

Rana tromboza stenta (akutna i subakutna) se u ukupnoj grupi naših bolesnika javila kod 2.3% bolesnika i to češće u grupi sa $EF \leq 40\%$ (3.4% vs 1.2%) u odnosu na grupu sa $EF > 40\%$, ali bez statističke značajnosti. U HORIZONS-AMI studiji (153) akutna tromboza stenta se javila kod 0.9% bolesnika, a subakutna kod 1.6% bolesnika što je u zbirnom broju (rana tromboza stenta) približno javljajnu u našoj studiji. Kod naših bolesnika u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi tromboza stenta se izdvojila kao nezavisan prediktor intrahospitalnog (HR=0.005, $p<0.0001$) i 1-godišnjeg MACE (HR=0.149, $p<0.0001$). U SYNTAX studiji (154) rana (< 30 dana) i kasna/i vrlo kasna ST (>30 dana) je značajno udružena sa kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom. U ovoj studiji je istaknuto da su stvarni uzroci smrtnosti multifaktorijalni i nisu jasno direktno povezani sa ST. Takođe, ST se u preko 70% slučajeva dešavala u LM i u proksimalnim delovima krvnih sudova. Uticaj ST na mortalitet nije bila direktno

povezana samo sa akutnom okluzijom tretiranog krvnog suda već i sa komplikacijama kao što su SI, aritmije i mehaničke komplikacije koje su uticale na kratkoročni i dugoročni mortalitet.

U našoj grupi bolesnika najzastupljenija je bila jednosudovna bolest koja se javila kod 50.9% bolesnika i bila je nešto češća u grupi sa EF > 40% u odnosu na grupu sa SDLK, ali ne i na nivou statističke značajnosti. Dvosudovnu bolest je imalo 32% bolesnika i ona se gotovo podjednako javljala u posmatranim grupama, dok je trosudovna bolest bila zastupljena kod 17.5% bolesnika i bila je učestalija u grupi sa SDLK (19.0% vs 16.1%), ali bez statističke značajnosti u odnosu na grupu sa EF > 40%. (HR=2.002, p=0.0001). Sličnu raspodelu nalaze i autori CADILLAC studije (155) gde su 1-sudovna, 2-sudovna i 3-sudovna koronarna bolest bile registrovane kod 51.2%, 33.2% i 15.5% bolesnika. U 1-godišnjem praćenju kumulativna učestalost smrtnog ishoda kod bolesnika sa 1-, 2- i 3-sudovnom bolešću je bila 3.2%, 4.4% i 7.8% (p=0.003), stopa MACE je bila 14.8%, 19.5% i 23.6% (p=0.006). U multivarijantnoj analizi prisustvo trosudovne koronarne bolesti je bio jak prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (HR=2.60, p=0.009), smrtnog ishoda i reinfarkta (HR=1.88, p=0.03) i MACE (HR=1.80, p=0.0009). U našoj studiji višesudovna koronarna bolest se izdvojila kao nezavisan prediktor 1-godišnjeg MACE (HR=2.002, p=0.0001).

Svi naši bolesnici su pre primarne PCI dobili dvojni antiagregacionu terapiju i to aspirin 300 mg i klopidogrel 600 mg prema ESC preporukama za lečenje STEMI (87). Kod preko 26% bolesnika su ordinirani blokatori I_{1b}/III_a receptora u toku intervencije i nastavljani u i.v. infuziji nakon PCI. U CADILLAC studiji taj procenat je bio znatno veći 53.1% dok je u Stent-PAMI bio minimalan 5.1% (107). U našoj studiji nije postojala značajna razlika u primeni ove terapije između grupa. Međutim antikoagulantna terapija je značajno više ordinirana u grupi sa SDLK kao i diuretska terapija, kardiotonici, antiaritmici i insulinska terapija. Bolesnici sa prednjom lokalizacijom i većim infarkt, manifestnim znacima i simptomima srčane insuficijencije kao i bolesnici sa paroksizmom tahiaritmije absolute su bili brojniji u grupi sa SDLK, te je i primena antikoagulantne terapije, diuretika i kardiotonika bila primenjivana češće u ovoj grupi bolesnika. Iako ne na nivou statističke značajnosti brojniji su bili i maligni poremećaji srčanog ritma (VT/VF) i primena antiaritmika u grupi sa SDLK.

Primarni cilj naše studije je bio da utvrdimo nezavisne prediktore SDLK. Posmatrani parametri koji su se izdvojili kao značajni u univarijantnoj analizi su uključeni u multivarijantnu logističku regresionu analizu i na taj način su se kao nezavisni **prediktori SDLK** izdvojili: BNP (OR 0.991, $p < 0.0001$), CK max (OR 1.000, $p < 0.0001$), ishemijsko vreme (OR 0.998, $p < 0.023$) i prednja lokalizacija infarkta (OR 1.595, $p < 0.0001$).

Natriuretski peptidi predstavljaju zlatni standard među biomarkerima u postavljanju dijagnoze i prognoze srčane insuficijencije. Biomarkeri koji se testiraju kod pacijenata sa SI su u naglom porastu jer pored dijagnostičkog i prognostičkog potencijala mogu biti i odlični pomagači u smernicama za lečenje bolesnika sa SI (156).

Glavni sekretorni stimulans za BNP je rastezanje miokarda pre nego opterećenje transmuralnim pritiskom, tako da je nivo BNP povećan u uslovima koje karakteriše volumno opterećenje i u korelaciji je sa hemodinamskim statusom i ventrikularnom funkcijom (157). Tokom poslednje dekade, BNP je predložen kao koristan marker za određivanje akutne i hronične disfunkcije leve komore kao i stepena težine sistolne disfunkcije leve komore (41, 158, 159). Kako u levoj komori dolazi do oštećenja (disfunkcije), BNP se oslobađa, prvenstveno iz miokardnih ćelija komora. Povišen pritisak punjenja u komori aktivira kompenzatorne puteve koji u daljem toku dovode do remodelovanja komore i pogoršanja funkcije leve komore. U svetlu patofizioloških mehanizama nastanka SI u kome dolazi do oslobađanja BNP-a može se sagledati i njegov značaj u određivanju funkcije i hemodinamskog statusa komora.

Brojna istraživanja su pokazala da su oba i BNP i NT-proBNP vrlo senzitivni markeri sistolne disfunkcije leve komore, s tim što NT-proBNP ima stabilniju strukturu i duži poluživot (70 min. vs 20 min.) u odnosu na BNP što ga čini i nešto povoljnijim biomarkerom (60). Međutim, radovi i meta analiza koja je obuhvatila 27 studija (7.062 bolesnika) je pokazala superiornost BNP u odnosu na NT-proBNP u dijagnozi SI i skriningu pacijenata za SDLK (156, 158). U Breathing Not Properly Study (160) kod 1.586 bolesnika primljenih u Urgentni centar zbog akutne dispneje, registrovane su značajno više vrednosti BNP-a u grupi sa klinički dokazanom SI ($p < 0.001$). Porast težine SI, merene funkcionalnom klasifikacijom New York Heart Association (NYHA) korelirao je direktno sa porastom vrednosti BNP ($p < 0.001$). BNP je bio najbolji prediktor završne dijagnoze SI u poređenju sa fizikalnim nalazom, rtg nalazom i drugim

laboratorijskim analizama. Granična (engl. *Cut off*) vrednost BNP od 100 pg/mL je imala senzitivnost od 90% i specifičnost od 76%. Takođe, BNP je imao veću tačnost (83%) u odnosu na oba NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) (67%) i Framingham kriterijume (73%), dva osnovna seta kriterijuma za dijagnozu SI. U našoj studiji bolesnici sa SDLK su imali statistički više vrednosti BNP-a u odnosu na one bez SDLK ($p < 0.0001$). Više vrednosti BNP-a su bile i u korelaciji sa SDLK ($p < 0.0001$), a u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi BNP se izdvojio kao nezavisni prediktor SDLK (OR 0.991, $p < 0.0001$). Pri određivanju cut off vrednosti BNP-a, granična vrednost BNP-a od 99.0 pg/ml je imala senzitivnost od 40% i specifičnost od 87% za SDLK. U okviru naše grupe bolesnika posmatrali smo i one koji su imali manifestne znake srčane insuficijencije pri prijemu (Killip klasa ≥ 2) i vrednosti BNP-a. Našli smo da je BNP bio statistički značajno viši u grupi sa SI u odnosu grupu bolesnika koji su bili bez SI ($p < 0.0001$). Postojala je i visoko statistički značajna korelacija između vrednosti BNP-a i SI pri prijemu kao i značajna razlika u visini BNP-a između različitih Killip klasa. Fazlinezhad i sar. su našli istu povezanost. (161) Svakako, najbolji metod u dijagnostikovanju SI je kombinovanje BNP sa kliničkim nalazom.

U prvim satima AIM-a, BNP se oslobađa kao posledica ishemije i nekroze ćelija miokarda, a nakon toga raste kao rezultat sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore i povećanog stresa na zid leve komore (159, 161, 162). Prethodne studije su pokazale povezanost između BNP i SDLK i SI (64, 69, 125, 126, 160). Rezultati naše studije pokazuju da je BNP bio u obrnutoj korelaciji u odnosu na veličinu EF, odnosno bolesnici sa nižom EF su imali više vrednosti BNP-a pri prijemu. Paulo i sar. (163) su u studiji koja je obuhvatila 101 bolesnika sa STEMI, određivali BNP na 1h pre ehokardiografskog pregleda (rađen 4-5 dana posle AIM-a), i pratili sistolnu i dijastolnu disfunkciju leve komore. Pokazali su da su bolesnici sa SDLK imali veće vrednosti BNP od bolesnika sa izolovanom dijastolnom disfunkcijom ($p = 0.001$). Statistički značajno viši nivo BNP-a je bio i u poređenju bolesnika sa SDLK i onih sa normalnom funkcijom leve komore ($p < 0.001$). U univarijantnoj analizi je pokazano da su bolesnici sa SDLK bili stariji, imali su prednju lokalizaciju infarkta, više maksimalne vrednosti CK i više vrednosti BNP-a u odnosu na one koji nisu imali SDLK. I u našoj studiji, pored ostalih, nezavisni prediktori SDLK su bile više vrednosti BNP-a i više maksimalne vrednosti

CK. Povezanost srčane insuficijencije i povišenih vrednosti BNP-a je potvrđena u mnogim studijama (158) što je BNP i „dovelo“ u preporuke za srčanu insuficijenciju (41, 45) Szadkowska i sar. (33) su našli da je vrednost NT-pro BNP > 463.4 pg/ml, prednja lokalizacija infarkta, nivo CK-MB i potreba za diuretskom terapijom u akutnoj fazi infarkta miokarda nezavisno udruženi sa SDLK (EF < 55%). Povišena vrednost NT-pro BNP-a je bila najači prediktor rane disfunkcije leve komore kod niskorizičnih bolesnika sa prvim prednjim AIM-om lečenih primarnom PCI.

Osim toga, nove studije pokazuju da BNP meren u AKS, može da bude nezavisan prediktor mortaliteta, SI i stepena ekspanzije MI (126, 164). U našoj studiji BNP je bio prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (HR 1.004, p<0.041).

Wu i sar (114) su u svojoj studiji ispitivali uticaj NT-proBNP na 30-dnevne glavne neželjene kliničke ishode (engl. *major adverse clinical outcomes* - MACO) kod bolesnika nakon STEMI lečenih primarnom PCI. Jedan važan nalaz ove studije, u skladu sa prethodnim studijama (165 - 167) je da je nivo NT-proBNP znatno veći kod bolesnika sa AIM-om nego kod onih koji su rizični ili kod zdravih kontrolnih ispitanika. Pokazano je da nivo NT-proBNP naglo raste posle AIM-a i novija istraživanja pokazuju da je porast BNP-a prediktor veličine infarkta (167). Ova istraživanja pokazuju da bolesnici sa dužim vremenom od pojave bola do intervencije imaju značajno viši NT-proBNP od onih sa kraćim vremenom i da su trajanje AIM i niža EF (< 45%) bili nezavisni prediktori skoka vrednosti NT-proBNP. Wu et al. (114) su našli da je porast nivoa NT-proBNP visoko korelirao sa porastom maksimalnih vrednosti CK-MB.

U slučaju akutnog infarkta miokarda, kao što je već poznato, natriuteski peptidi su se pokazali i kao prediktori dugoročnog mortaliteta i lošeg ishoda (168). U našoj studiji BNP je bio prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (HR 1.004, p<0.041). De Lemos i sar. (72) su pokazali da je BNP meren u prvih nekoliko dana od AKS prediktor mortaliteta, SI i novog infarkta miokarda. Richards i sar. (169) nalaze da su BNP i EF leve komore zajedno prediktori mortaliteta, SI i novog infarkta u 3-godišnjem praćenju, a da udruženo daju bolju stratifikaciju rizika nego pojedinačno. Pored značajnog prediktorskog uticaja BNP u akutnoj fazi infarkta miokarda, merenje BNP 3-4 nedelje nakon AIM-a je nezavisni prediktor srčane smrti u dugoročnom praćenju (170).

U pre-reperfuzionoj eri, **maksimalna vrednost CK** je merena u prvih 24-48h posle AIM-a kao odraz veličine infarkta i bila je snažno povezana sa smrtnošću (171). Međutim, prognostički značaj maksimalnih vrednosti srčanih enzima nakon reperfuzione terapije je manje jasan. Primena rane reperfuzione terapije tokom razvoja AIM-a, kao što je poznato, povećava apsolutnu maksimalnu vrednost CK i brzinu kojom se ona postiže (172).

Iako je brz porast maksimalnih vrednosti CK, marker uspešne trombolize (173), neke studije ukazuju na to da je veće i brže dostizanje maksimalne vrednosti enzima povezano sa povećanom stopom lošeg ishoda nakon farmakološke reperfuzione terapije (174, 175). Da li skok CK ima sličnu prognostičku implikaciju nakon primarne PCI kao i nakon trombolitičke terapije, sa bržim uspostavljanjem TIMI 3 protoka i uspešnom reperfuzijom, pokušali su da odgovore Halkin i sar. (176). Oni su uradili prvu veću analizu mehaničke reperfuzije u AIM-u da bi odredili odnos između nivoa CK posle PCI, njegove kinetike i ishoda. Analizirali su podatke CADILLAC studije na 1.529 bolesnika kojima je meren CK pri prijemu, 1h, 8h i 24h nakon PCI. Bolesnici su randomizovani na one kojima je rađena primarna balon angioplastika nasuprot onih kojima je rađena implantacija stenta. Kao i u našoj studiji isključeni su bolesnici koji su imali znake kardiogenog šoka. Prosečna vrednost CK je bila 1.921 ± 1.723 U/l. Mi smo dobili nešto više vrednosti. Dalje Halkin u svom radu navodi da su više maksimalne vrednosti CK nakon primarne PCI bile u obrnutom odnosu sa oporavkom funkcije leve komore što su potvrdili i rezultati našeg rada. U multivarijantnoj analizi CK je nezavisno korelirao sa nižom EF leve komore (1.05 (1.04-1.06), $p < 0.0001$). Bolesnici koji su imali više maksimalne vrednosti CK imali su nižu EF i lošiju regionalnu pokretljivost leve komore, što su pokazali i rezultati našeg rada, a u multivarijantnoj analizi CK max se izdvojio kao nezavisan prediktor $EF \leq 40\%$, odnosno sistolne disfunkcije leve komore (OR 1.00 (0.99 – 1.00), $p < 0.0001$). Kada je analizirano vreme postizanja maksimalnih vrednosti CK, nađeno je da je brže postizanje maksimalnih vrednosti CK, kako pokazuju rezultati rada Halkina i sar. (176), bilo povezano sa redukovanom EF. Pokazano je da je 30-dnevni i 1-godišnji mortalitet rastao sa porastom maksimalnih vrednosti CK. Uprkos dostignutom TIMI 3 protoku posle PCI u preko 90% bolesnika, maksimalna vrednost CK je bila snažan nezavisan prediktor 1-godišnjeg mortaliteta. (HR=2.15, $p=0.0002$).

Autori GUSTO-IIb (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) studije su našli da je visina CK nezavisan prediktor mortaliteta kod

pacijenata sa AKS uključujući i one lečene reperfuzionom terapijom (177). Drugi autori nalaze da je viši enzimski pik nakon trombolize prediktor niže EF i povećanog rizika od kongestivne srčane insuficijencije i smrtnog ishoda (160, 178). Takođe, postoje različiti nalazi o prognostičkom značaju vremena dostizanja maksimalnih vrednosti nakon trombolize. U nekim studijama je pokazano da je rano dostizanje maksimalnih vrednosti CK nakon trombolize povezano sa uspešnom reperfuzijom (173), ali i sa većim infarktom, što pokazuju druge studije (174, 176). Za razliku od prethodnih „trombolitičkih studija“ (173, 179), gde protok kroz infarktenu arteriju nije bio poznat pre reperfuzije, u CADILLAC studiji (176) su autori pokazali da su veće maksimalne vrednosti CK bile udružene sa redukovanom stopom spontane reperfuzije pre angioplastike. Raniji porast vrednosti CK nakon primarne PCI u ovoj studiji nije bio povezan sa dostignutim TIMI 3 protokom. Nasuprot tome, rano dostizanje viših maksimalnim vrednostima CK nakon PCI je povezano sa nižom EF na početku kao i tokom praćenja, što su našli i drugi autori (174). Vreme dostizanja maksimalnih vrednosti CK nije uticalo na preživljavanje.

Da li je povezanost između brzog porasta CK i smanjenja EFLK rezultat bržeg otpuštanja enzima zbog velikog infarkta ili je izazvano reperfuzionim oštećenjem (180) još uvek je predmet ispitivanja.

Nienhuis i sar. (181) su takođe radili prospektivnu studiju sa bolesnicima koji su imali STEMI, lečeni metodom primarnom PCI, fokusirajući se na maksimalne vrednosti CK i CK-MB i njihovom potencijalnom odnosu sa EF i mortalitetom. Studija je obuhvatala 4.670 pacijenata, prosečna vrednost CK je bila 2.327 U/L, što je približno našim rezultataima 2.485 U/L. Porast CK i CK-MB su bili udruženi sa nižom EF. Multivarijantnom analizom su dobili da su maksimalne vrednosti CK i CK-MB komparabilno nezavisni prediktori EF leve komore i 1-godišnjeg mortaliteta.

Skraćivanje **vremena do reperfuzije** uključujući vreme od vrata do balona (engl. *door-to-balloon time* - DBT) i od pojave simptoma do balona (engl. *symptom-to-balloon time* - SBT) ili ishemijskog vremena je od krucijalnog značaja u spašavanju miokarda kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom. DBT je uglavnom određeno organizacionim faktorima zdravstvenog sistema, dok je SBT delom zavisno i od samog bolesnika.

Savremeni vodiči preporučuju za cilj smanjenje vremena od vrata do balona na manje od 90 minuta i ishemijskog vremena na manje od 120 minuta (5) (182). Iako je smanjenje vremena do reperfuzije pokazalo značajnu redukciju mortaliteta kod pacijenata sa STEMI (183, 184) uticaj ove redukcije na kliničke manifestacije SI i SDLK se još uvek istražuje (185).

U našoj studiji bolesnici sa SDLK su imali značajno duže vreme od početka bola u grudima do primarne PCI u odnosu na bolesnike bez SDLK. Našli smo i postojanje obrnute korelacije između ishemijskog vremena i EF ($R=-0.157$, $p<0.001$). Takođe, u multivarijantnoj regresionoj analizi duže vreme do reperfuzije se izdvojilo kao nezavisni prediktor SDLK nakon STEMI lečenog metodom primarne PCI.

Meta analiza (185) koja je obuhvatila radove od 1974. godine kada je obavljena prva PCI do 2012. godine je pokazala različite rezultate autora. Od 12 studija (6 koje su pratile vreme od pojave simptoma do intervencije i 6 koje su pratile vreme od vrata do intevencije), sve osim jedne (186) su pokazale u obe kategorije vremena, značajnu povezanost vremena reperfuzije sa novonastalom SI pri prijemu ili pre otpusta. Najveća studija Američkog koledža kardiologa National Cardiovascular Data Registry koja je uključila 43.801 bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI je pokazala apsolutno povećanje od 5.3% srčane insuficijencije pri prijemu kod bolesnika koji su imali DBT > 120 minuta u poređenju sa onima kod kojih je DBT bilo < 60 minuta (187). Rezultati NRM (National Registry of Myocardial Infarction) (184) koji je obuhvatio 29.222 bolesnika u USA su pokazali da je DBT bilo značajno više kod bolesnika koji su imali simptome SI u poređenju sa onima bez simptoma ($p<0.001$). Takođe, je pokazano da je 12.4% bolesnika sa DBT > 2h razvilo intrahospitalnu SI u poređenju sa 7.7% bolesnika sa DBT ≤ 2h ($p<0.001$) (188). Sa druge strane Brodie i sar. (186) su kombinovanjem podataka dve randomizovane studije, HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) i CADILLAC (Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complicationsk), kojima je obuhvaćeno 4.548 pacijenata pokazali da nije bilo značajne razlike u incidenci SDLK kod onih koji su imali DBT ≤ 90 minuta vs > 90 minuta.

Najveća studija koja je procenjivala značaj SBT, a koja je obuhvatila 2.529 bolesnika je pokazala da je svaki 1h kašnjenja u vremenu reperfuzije povezan sa 4% povećanim rizikom od pojave SI pred otpust iz bolnice (189). De Luca i sar. (190)

nalaze, da je svako povećanje za 30 minuta u vremenu od pojave simptoma do intervencije bilo povezano sa 8.7% povećanim rizikom od predotpusne SI (EF < 30%) i 7.5% povećanim rizikom za 1-godišnji mortalitet. Međutim, ima i drugačijih nalaza gde nije bilo razlike u učestalosti akutne SI (LVEF < 40%) u različitim ishemijskim vremenima (191). Jedan od mogućih objašnjenja za ovakav rezultat može biti u ošamućenom miokardu koji se javlja u prvih nekoliko sati.

Brojni autori su pokazali da osim uticaja vremena reperfuzije na neposredni nastanak SI i SDLK postoji povezanost vremena reperfuzije i pojave SI i SDLK tokom praćenja. Terkelsen i sar. (192) u velikoj studiji koja je obuhvatila 7.952 bolesnika su našli (tokom praćenja od 3.1 godine) da postoji 4% relativno povećanje incidence SI sa svakim kašnjenjem od 1h u SBT tokom ovog perioda praćenja. Ng i sar. (189) su primetili da je postinfarktna EF leve komore značajno viša kod pacijenata sa kraćim SBT u poređenju sa onima koji imaju duže vreme. Grupa Poljskih naučnika je u retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1.723 bolesnika zabeležila značajnu razliku u prosečnoj EF između bolesnika sa najkraćim SBT (<1.5h, 48% ± 13.4%) u odnosu na one sa najdužim reperfuzionim vremenom (> 6h, 31.4% ± 11.3%, p=0.05). Takođe, bolesnici sa najdužim reperfuzionim vremenom su imali češće Killip klasu IV (193). Međutim, subanaliza CADILLAC studije (194), PAMI (Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) studije (35), EMERALD (Enhanced Myocardial Efficacy and Removal by Aspiration of Liberated Debris) studije (195) su pokazale da ne postoji značajna povezanost između SBT i indeksa EF leve komore.

U subanalizi randomizovane, kontrolisane studije, duže ishemijsko vreme je nezavisno povezano sa 43% povećanim rizikom od pogoršanja EF u 6-mesečnom praćenju (196). Stent PAMI studija koja je obuhvatila 1.232 bolesnika bez kardiogenog šoka je zabeležila poboljšanje od 12% u EF kod pacijenata sa SBT < 2 h u poređenju sa 4% kada je vreme ≥ 2h (35).

Podaci meta analize Goela i sar. (185) su pokazali da je svaki 1h kašnjenja u vremenu reperfuzije povezan sa 4% do 12% povećanim rizikom od novonastale SI, 3% do 12% lošijim poboljšanjem u absolutnoj EF tokom praćenja uprkos reperfuziji i sa 4% povećanja relativnog rizika od nastanka SI tokom praćenja. Ova sistematska analiza je pokazala da duže vreme do reperfuzije nije udruženo samo sa lošijom sistolnom funkcijom leve komore i novonastalom SI pri prijemu već i sa porastom rizika od SI i

smanjenja poboljšanja sistolne funkcije LK tokom perioda praćenja. U našem radu duže ishemijsko vreme je bilo nezavisan prediktor 1-godišnjem MACE.

Veza između dužeg vremena do reperfuzije i SI je u skladu sa hipotezom „vreme je mišić“. Duže vreme do reperfuzije je povezano sa održavanjem redukovanog epikardnog protoka i miokardne perfuzije što dovodi do širenja miokardne nekroze i većeg infarkta koji dovodi do SI. Gibson i sar. (197) su našli da je svaki sat zakašnjenja povezan sa 15% većom učestalošću oštećenja miokardne perfuzije nezavisno od uspostavljanja epikardnog protoka, verovatno zbog većeg reperfuzionog oštećenja. Edem endotela i miokarda, vazospazam, oksidativni stres, disfunkcija mitohondrija i aktivacija leukocita su opisani kao moguće patofiziološko objašnjenje za oštećenje miokardne perfuzije. Pored toga, duže vreme do reperfuzije može dovesti do formiranja zrelijeg i fibrinom bogatijeg tromba koji je otporniji na lizu ugruška (198).

Lokalizacija akutnog infarkta miokarda ima značajan uticaj na klinički tok i prognozu bolesnika. Po jednim autorima bolesnici sa dijafragmalnom (inferiornom) lokalizacijom infarkta imaju manje miokardno oštećenje (199, 200) i zatno bolju prognozu (201 - 203) od onih sa prednjom lokalizacijom infarkta. Drugi autori smatraju da je prognoza bolesnika povezana sa veličinom miokardnog oštećenja, pre nego sa lokalizacijom infarkta (201). Na taj način, procenom veličine miokardnog oštećenja, merenjem visine oslobođenih kardiospecifičnih enzima, bolesnik će imati sličnu prognozu, bez obzira na lokalizaciju infarkta. Sa druge strane Thanavaro i sar. (204), su slično drugim autorima (203) pokazali bolju prognozu bolesnika sa dijafragmalnim infarktom u odnosu na prednji infarkt, sa sličnim stepenom miokardnog oštećenja, što ukazuje da lokalizacija infarkta sama po sebi može nezavisno uticati na prognozu. Nienhuis i sar. (205) su radili komparativnu analizu prediktivne vrednosti lokalizacije infarkta, maksimalnih vrednosti CK i EF nakon primarne PCI kod 4.990 pacijenata. Oko 50% bolesnika je imalo prednju lokalizaciju STEMI što se slaže i sa zastupljenošću ove lokalizacije kod naših bolesnika (56.6%) u ukupnoj grupi, s tim što je u našoj studiji prednja lokalizacija bila značajno češća u grupi sa $EF \leq 40\%$ u odnosu na grupu sa $EF > 40\%$ (78.3% vs 33.3%), ($p=0.001$). Bolesnici sa prednjom lokalizacijom infarkta, u njihovom radu, su imali više maksimalne vrednosti CK i nižu EF. U multivarijantnoj analizi lokalizacija infarkta je bila nezavisni prediktor viših maksimalnih vrednosti CK, niže EF i višeg mortaliteta (205). Stone i sar. (206) su u svojoj studiji, pored ostalog

poredili bolesnike sa prednjom i inferiornom lokalizacijom infarkta miokarda i našli da su oni sa prednjom lokalizacijom imali lošiji intrahospitalni kao i klinički tok u periodu praćenja (prosečno 30.8 meseci), veći infarkt (21.2 vs 14.9 g Eq/m² CK, CK-MB, p< 0.001), nižu prijemnu EF (38.1% vs 55.3%, P< 0.001), veću učestalost SI (40,7% vs 14,7%, p< 0.001), ventrikularne ekstra sistole (70.2% vs 58,9%, p<0.05), intrahospitalni mortalitet (11.9% vs 2.8%, p<0.001) i ukupni kumulativni srčani mortalitet u periodu praćenja (27.0% vs 11.0%, p<0.001). Prednja lokalizacija infarkta se takođe izdvojila i kao prediktor mortaliteta.

Bulkley (207) sugerise da kvalitativne razlike između prednjeg i inferiornog infarkta mogu doprineti drugačijem ishodu. Bolesnici sa prednjim infarktom su pod većim rizikom za širenje zone infarkta, akutne regionalne dilatacije i istanjivanja zida u infarktnoj zoni (208). Takođe, aneurizma leve komore, tromb u komori, infarktna ruptura najčešće se javljaju sa prednjim infarktom (200, 209, 210). Neke od ovih potencijalnih komplikacija objašnjavaju nezavisni uticaj prednje lokalizacije na prognozu akutnog infarkta miokarda. Sa druge strane, srčani enzimi ili indeks veličine infarkta procenjen visinom osobođenih enzima, možda ne odražava pravo oštećenje miokarda u inferiornoj lokalizaciji, s obzirom da veliki procenat ovih pacijenata ima i oštećenje desne komore (211 - 213).

U razvoju SDLK i SI nakon STEMI učestvuju brojni patofiziološki procesi koji se reflektuju različitim biomarkerima. Većina podataka o biomarkerima su dobijeni od bolesnika sa hroničnom SI, dok predikcija rizika kod bolesnika sa akutnom SI ostaje kao izazov za naredna istraživanja. Pored već prihvaćenih BNP i NT-proBNP, stratifikacija rizika bolesnika nakon STEMI lečenih primarnom PCI može biti redefinisana upotrebom novih biomarkera. Uzimajući u obzir važnu ulogu **oksidativnog stresa** u miokardnom oštećenju tokom reperfuzije, analizirali smo značaj markera oksidativnog stresa kod bolesnika sa STEMI. Tako smo izdvojili podgrupu bolesnika gde smo poredili biomarkere koji odražavaju različite patofiziološke mehanizme u razvoju SDLK i SI. Bolesnici sa EF ≤ 40%, su imale značajno niže koncentracije tiol grupa (0<0.034) kao markera oksidativnog stresa, dok je maksimalna vrednost CK - marker miokardne nekroze, bila značajno viša u istoj grupi u odnosu na grupu sa EF > 40%. Više vrednosti BNP kao marker rastezanja kao i više vrednosti markera inflamacije – CRP-a, leukocita i neutrofila su takođe bile zastupljenije u grupi sa SDLK

u odnosu na grupu bez. Kada smo analizirali bolesnike kod kojih se SI (Killip ≥ 2) razvila tokom hospitalizacije našli smo da su ovi bolesnici imali značajno niže vrednosti tiol grupa, ali više vrednosti CK max, BNP, CRP, leukocita i neutrofila u odnosu na one koji su bili bez SI. Spearman-ova korelacija je pokazala značajnu povezanost između EF i tiol grupa ($r=0.187$, $p<0.023$), a negativnu korelaciju sa CK max ($r=-0.505$, $p<0.001$), vrednostima BNP ($r=-0.326$, $p<0.001$), CRP-a ($r=-0.261$, $p<0.001$), leukocita ($r=-0.384$, $p<0.001$) i neutrofila ($r=-0.223$, $p<0.006$). U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao nezavisni prediktori SDLK, odnosno EF $\leq 40\%$ su se izdvojile: tiol grupe, CKmax, prednja lokalizacija infarkta i starosna dob. Rezultati radova pokazuju da je registrovan pad tiol grupa u serumu kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću (214) i u akutnom infarktu miokarda (215). U našem radu je prvi put pokazana korelacija između tiol grupa i EF i registrovana njena prediktivna uloga u nastanku SDLK. Radovi drugih autora ukazuju da je odnos disulfida/ukupnih tiola nezavisno povezan sa AIM-om (215). Različita tiol jedinjenja interaguju sa cirkulišućim azot oksidom i stvaraju S-nitrozotiole, snažne endogene vazodilatatore. S-nitrozilacija proteina ima suštinsku ulogu u inflamatornom odgovoru, apoptozi, sintezi azot oksida, miokardnoj kontraktilnosti i odgovoru na hipoksiju, a oni mogu biti uključeni u patogenezu koronarne ateroskleroze, plućne hipertenzije i srčanih aritmija (216).

Sa druge strane u našem radu, u multivarijantnog logističkoj regresionoj analizi kao nezavisni prediktori SI (Killip ≥ 2) su se izdvojili: katalaza, BNP, leukociti, neutrofil i veličina LPK.

Katalaza kao marker oksidativnog stresa, igra značajnu ulogu u degradaciji vodonik peroksida, koji uprkos relativno niskoj toksičnosti, može posredovati u sintezi vrlo reaktivnih hidroksil radikala. Bolesnici sa koronarnom bolešću imaju niži nivo katalaze i povećan oksidativni stres u odnosu na kontrolnu grupu (217). Međutim, podaci iz literature koji se odnose na ulogu katalaze u AIM-u su prilično kontroverzni. Nekoliko radova je pokazalo nižu, dok su drugi pokazali višu aktivnost katalaze u AIM-u u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom (83). U terminalnoj fazi srčane insuficijencije nađena je povećana ekspresija gena za katalazu, ali i povećana aktivnost katalaze u tkivima (85).

Kada smo analizirali intrahospitalne događaje kod naših bolesnika našli smo da je ukupni mortalitet studirane grupe bolesnika sa STEMI lečenih metodom primarne PCI iznosio 6 (1.7%), ali je svih 6/180 (3.3%) bolesnika umrlo u grupi sa SDLK dok u grupi sa EF > 40% nije bilo smrtnog ishoda. Poznato je da bolesnici sa SDLK imaju lošiju prognozu u odnosu na one sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore. Shihara i sar. (112) su u radu koji je obuhvatio 2.211 bolesnika sa STEMI lečenih metodom primarne PCI našao da je intrahospitalni mortalitet iznosio 7.1%. U drugim randomizovanim studijama intrahospitalni mortalitet je bio sličniji našem. Oni su poredili bolesnike koji su lečeni fibrinolitičkom terapijom i primarnom angioplastikom i našli da je intrahospitalni mortalitet u grupi lečenoj primarnom angioplastikom bio 2.8% (218), dok su drugi autori našli da je on iznosio 2.6% (219). U CADILLAC studiji intrahospitalni mortalitet je iznosio 1.6%, dok je Stent-PAMI studiji bio 2.4%.

U 1-godišnjem praćenju naših bolesnika, smrtni ishod je imalo 5.5% od ukupnog broja, od kojih je 4.6% bolesnika imalo SDLK, a statistički značajno manje, odnosno 0.86% je bilo sa EF > 40%. U CADILLAC studiji 1-godišnji mortalitet je iznosio 4.3% (107), dok Shihara i sar. (112) nalaze znatno veći mortalitet u istom periodu praćenja i on je iznosio 10.9%, a nezavisni prediktor mortaliteta bila je EF ≤ 40%. Ng i sar. (220) u HORIZONS-AMI studiji nalaze da su bolesnici sa EF < 40% u poređenju sa onima sa normalnom EF ≥ 50% imali značajno višu 1-godišnju stopu kardialnog mortaliteta (10.6 vs. 1.2%, p<0.0001). U našoj studiji bolesnici sa EF ≤ 40% su imali 1-godišnji mortalitet 8.9% vs 1.8% u grupi sa EF > 40%, a EF ≤ 40% (SDLK) je bila prediktor 1-godišnjeg MACE, dok je niža EF bila prediktor 1-godišnjeg mortaliteta.

U rezultatima našeg rada smo izdvojili i analizirali parametre koji utiču na to da se kod bolesnika nakon STEMI lečenih metodom primarne PCI unutar 12h od početka tegoba i na taj način uspostavljenog brzog i zadovoljavajućeg koronarnog protoka ipak razvije sistolna disfunkcija leve komore. Kao prediktori njenog razvoja su se izdvojile više vrednosti BNP, viša maksimalna vrednost CK, prednja lokalizacija infarkta i duže vreme od pojave anginoznih tegoba do izvođenja primarne PCI. Veličina EF, određivana ehokardiografski 3-5 dana nakon STEMI, se pokazala kao nezavisan prediktor 1-godišnjeg smrtnog ishoda, a pojava SDLK kao prediktor 1-godišnjeg MACE. Viša Killip klasa srčane insuficijencije koja se razvila tokom hospitalizacije se izdvojila kao nezavisni prediktor i intrahospitalnog i 1-godišnjeg MACE. U subanalizi koja je obuhvatila poređenje različitih biomarkera SDLK i SI koji nastaju u različitim patofiziološkim procesima njihovog razvoja, po prvi put smo pokazali da su markeri oksidativnog stresa - tiol grupe i katalaza prediktori SDLK i manifestne SI nastale nakon STEMI tretiranog metodom primarne PCI, što do sada nije prikazano u literaturi. S obzirom na jednostavnu laboratorijsku proceduru za njihovo određivanje, ova dva biomarkera bih mogla biti važno i novo oruđe u stratifikaciji rizika nakon STEMI i podstrek za dalje ispitivanje uloge markera oksidativnog stresa u akutnoj srčanoj insuficijenciji nakon AIM-a.

6. ZAKLJUČCI

- Bolesnici sa SDLK su imali značajno duže vreme od pojave simptoma do izvođenja primarne PCI
- Manifestni znaci srčane insuficijencije pri prijemu kao i njihova pojava tokom hospitalizacije su bili značajno češći u grupi bolesnika sa SDLK
- LAD je bila statistički značajno češće infarktna arterija u grupi sa SDLK
- Proksimalna lokalizacija “culprit” lezije je bila češa u grupi sa SDLK
- Nezavisni prediktori razvoja SDLK su: ishemijsko vreme, BNP, CK max i prednja lokalizacija infarkta
- Cut off vrednost ishemijskog vremena od 180 minuta ima senzitivnost 81.9%, a specifičnost 45.2%.
- Intrahospitalni mortalitet u celoj grupi je iznosio 1.7% i svi umrli bolesnici su bili u grupi sa SDLK
- Intrahospitalni MACE se značajno češće javljao u grupi sa $EF \leq 40\%$
- Nezavisni prediktori intrahospitalnog MACE su: Killip klasa tokom hospitalizacije, TIMI protok < 3 , CRP i rana tromboza stenta
- Tokom praćenja od 30 dana verovatnoća preživljavanja u grupi sa $EF \leq 40\%$ je bila 95% što je statistički značajno manje u odnosu na grupu sa $EF > 40\%$ gde su svi preživeli.
- Tokom praćenja od 30 dana verovatnoća pojave MACE je statistički značajno češća u grupi sa SDLK. U grupi bolesnika sa SDLK verovatnoća praćenja do

30 dana iznosi 91.1%, a u grupi bez SDLK verovatnoća praćenja u istom periodu iznosi 98.2%.

- 1-godišnji mortalitet za celu grupu bolesnika je 5.5% i značajno je viši u grupi sa $EF \leq 40\%$
- Nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta su više vrednosti BNP, starosna dob ≥ 65 godina, niža EF, SI tokom hospitalizacije, TIMI protok < 3 posle PCI, više vrednosti neutrofila i duže ishemijsko vreme
- 1-godišnji MACE se značajno češće javljao u grupi sa $EF \leq 40\%$
- Nezavisni prediktori 1-godišnjeg MACE su SDLK, visa Killip klasa srčane insuficijencije tokom hospitalizacije, više vrednosti leukocita, duže ishemijsko vreme, pojava rane tromboze stenta, implantacija BMS i višesudovna bolest.
- Verovatnoća intrahospitalnog MACE u grupi sa $EF \leq 30\%$ je viša 6.5 puta u odnosu na grupu sa $EF > 40\%$
- Verovatnoća pojave 1-godišnjem MACE u grupi sa $EF \leq 30\%$ visa 4.5 puta u odnosu na bolesnike sa $EF > 40\%$
- Bolesnici sa $EF \leq 30\%$ su imali statistički značajno najmanju verovatnoću preživljavanja do 12 meseci u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40% kao i u odnosu na bolesnike sa $EF > 40\%$ koji su imali statistički značajno najvišu verovatnoću preživljavanja
- Bolesnici sa $EF \leq 30\%$ su imali statistički značajno najvišu verovatnoću pojave MACE do 12 meseci u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40%, kao i u odnosu na bolesnike sa $EF > 40\%$ koji su imali statistički značajno najnižu verovatnoću pojave MACE, odnosno najduže praćenje bez pojave neželjenog događaja.

7. LITERATURA

1. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Blackett KN, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):139–46.
2. Care M, Through F, Mcgovern PG, Jacobs DR, Shahar E, Arnett DK, et al. Clinical Investigation and Reports Trends in Acute Coronary Heart Disease Mortality , The Minnesota Heart Survey. *Med Care*. 2001;19–24.
3. Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. 2007;2388–98.
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619.
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78–140.
6. Roe MT, Parsons LS, Pollack C V, Canto JG, Barron H V, Every NR, et al. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1630–6.
7. McManus D, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg R. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2011;124(1):40–7.
8. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second euro heart survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2285–93.
9. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943–57.
10. Fox K a a, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle K a, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
11. Luepker R V., Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies: A Statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(20):2543–9.

12. Members TF, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Group B, Jaffe AS, et al. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525–38.
13. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Blackett KN, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):139–46.
14. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004 Aug;126(2):461–9.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–67.
16. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985 Apr;53(4):363–73.
17. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000 Sep(18):1502–13.
18. Antman E, Braunwald E, ST-elevation myocardial infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Zipes DP, Libby P, Bonow RO and Braunwald E. Ed. 1141-65. W.B. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2005.
19. Finn A V., Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(7):1282–92.
20. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol.* 2002 Dec;15(6):439–46.
21. Terkelsen CJ. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2010Aug18;304(7):763.
22. Van De Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2909–45.
23. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J. Mosby, Inc.;* 2011;161(2):283–90.

24. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–619.
25. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2003 Jan 4;361(9351):13–20.
26. Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thayssen P, et al. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: Rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J*. 2003;146(2):234–41.
27. Widimský P, Budesinsky T, Voráč D, Groch L, Želízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24(1):94–104.
28. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):47–57.
29. 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):779–88.
30. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FWA, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: Is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;382(9892):624–32.
31. Steg PG, Cambou J-P, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, et al. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart*. 2006;92(10):1378–83.
32. Miedema MD, Newell MC, Duval S, Garberich RF, Handran CB, Larson DM, et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(15):1636–44.
33. Szadkowska I, Pawlicki L, Kowalski J, Banach M, Goch JH, Chizynski K. Left ventricular dysfunction and NT-proBNP levels in patients with one-vessel disease after first ST-elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2009;67(11):1201–6.
34. Bolognese L. Impact of Microvascular Dysfunction on Left Ventricular Remodeling and Long-Term Clinical Outcome After Primary Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(9):1121–6.

35. Brodie BR, Stone GW, Morice MC, Cox D a, Garcia E, Mattos L a, et al. Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol.* 2001;88(10):1085–90.
36. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Lucci D, Maggioni A Pietro, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J.* 2001;141(1):131–8.
37. Shiraishi J, Kohno Y, Nakamura T, Yanagiuchi T, Hashimoto S, Ito D, et al. Predictors of In-hospital Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction in Patients with a High Killip Class. *Intern Med.* 2014;53(9):933–9. A
38. Hamdan A, Kornowski R, Solodky A, Fuchs S, Battler A, Assali AR. Predictors of left ventricular dysfunction in patients with first acute anterior myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(8):532–5.
39. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(7-8):e1–641 – e61.
40. Oh JK. Echocardiography in heart failure: Beyond diagnosis. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(1):4–14.
41. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, 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. *Circulation.* 2013;128(16):e240–327.
42. Owan T, Hodge D. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251–9.
43. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137–46.
44. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet (London, England).* 2011;378(9792):704–12.
45. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.

46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. Elsevier Inc; 2015;28(1):1–39.e14.
47. Roger VL. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004 Jul 21;292(3):344.
48. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):1016–22.
49. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet (London, England)*. 2003 May 31;361(9372):1843–8.
50. Colucci W, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Zipes DP, Libby P, Bonow RO and Braunwald E. Ed. 509-538. W.B. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2005.
51. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):2998–3002.
52. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993;87(3):755–63.
53. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation*. 1993;88(2):416–29.
54. Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949–52.
55. De A, Meier K, Tang R, Li M, Gwise T, Gomatam S, et al. Evaluation of heart failure biomarker tests: A survey of statistical considerations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):449–57.
56. Choudhary R, Iqbal N, Khusro F, Higginbotham E, Green E, Maisel A. Heart failure biomarkers. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):471–84.
57. Ben-Ami H, Edoute Y. [Diagnosis and treatment of heart failure within the community]. *Harefuah*. 1999;136(2):102–5,176.
58. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):2953–8.

59. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):858–67.
60. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. Elsevier B.V.; 2013;1832(12):2442–50.
61. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2117–26.
62. Felker GM, Hasselblad V, Tang WHW, Hernandez AF, Armstrong PW, Fonarow GC, et al. Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Nov;14(11):1257–64.
63. Dickstein K, Cohen-solal A, McMurray JJ V, Poland PP, Uk PAP, Veldhuisen DJ Van, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008;933–89.
64. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough a M, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1514–21.
65. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail*. Elsevier Inc; 2013;1(1):1–20.
66. Manola S, Pavlovic N, Radeljic V, Delic Brkljacic D, Pintaric H, Stambuk K, et al. B-type natriuretic peptide as predictor of heart failure in patients with acute ST elevation myocardial infarction, single-vessel disease, and complete revascularization: follow-up study. *Croat Med J*. 2009;50(5):449–54.
67. Pouleur A-C. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? *Clin Chim Acta*. Elsevier B.V.; 2015;443:9–16.
68. Ben-Dor I, Haim M, Rechavia E, Murninkas D, Harell D, Porter A, et al. Serum NT-proBNP Concentrations in the Early Phase Do Not Predict the Severity of Systolic or Diastolic Left Ventricular Dysfunction Among Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Angiology*. 2007;57(6):686–93.
69. Al-Meslmani BM, Fahoum SK, Shamia MG. N-terminal probrain natriuretic peptide et echocardiography in patients with systolic heart failure. *Saudi Med J* 2005; Vol. 26 (11): 1695-8.
70. Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, Telekes P, Vrzanova M, Bronsky J, et al. NT-proBNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic dysfunction. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky, Olomouc, Czechoslov*. 2006;150(1):125–30.
71. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):1006–11.

72. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001 Oct 4;345(14):1014–21.
73. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar;6(3):327–33.
74. Grybauskiene R, Karciauskaite D, Brazdzionyte J, Janenaite J, Bertasiene Z, Grybauskas P. Brain natriuretic peptide and other cardiac markers predicting left ventricular remodeling and function two years after myocardial infarction. *Med*. 2007;43(9):708–15.
75. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):422–30.
76. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010 Mar 22;170(6):507–14.
77. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ V, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350(March):h910.
78. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AHB, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012 Mar 1;5(2):183–90.
79. Manzano-Fernández S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 15;103(12):1753–9.
80. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *AJP-Heart Circ Physiol*. 2011;301(100):2181–90.
81. Hospital JR. Editorial Comment Studying Systemic Oxidative Stress in Heart Failure: Does It Have Any Role in Clinical Practice? 2015;402–5.
82. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol*. 1996;148(1):291–300.
83. Bagatini MD, Martins CC, Battisti V, Gasparetto D, da Rosa CS, Spanevello RM, et al. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2011 Jan;26(1):55–63.
84. Belch J, Bridges a B, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J*. 1991;65(5):70–3.
85. Dieterich S, Bieligg U, Beulich K, Hasenfuss G, Prestle J. Gene expression of antioxidative enzymes in the human heart: increased expression of catalase in the end-stage failing heart. *Circulation*. Jan;101(1):33–9.

86. Simenunovic D, Seferovic M.P, Ristic A. et al.: Evaluation of Oxidative Stress Markers and Catecholamine Changes in Patients with Dilated Cardiomyopathy Before and After Cardiopulmonary Exercise Testing. *Hellenic J Cardiol* 2015;56: 394-401.
87. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(23):2909–45.
88. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247–54.
89. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987 Jul;76(1):142–54.
90. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KAA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart*. 2011 Mar;97(6):445–6.
91. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation*. 1987;75(4):817–29.
92. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):1932–8.
93. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. Jan;2(5):358–67.
94. Bhave PD, Hoffmayer KS, Armstrong EJ, Garg S, Patel A, Macgregor JS, et al. Predictors of Depressed Left Ventricular Function in Patients Presenting With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2012;109(3):327–31.
95. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Es G Van, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. 2007;
96. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J*. 2007 Jul;154(1):3–11.

97. Chen Z-W, Yu Z-Q, Yang H-B, Chen Y-H, Qian J-Y, Shu X-H, et al. Rapid predictors for the occurrence of reduced left ventricular ejection fraction between LAD and non-LAD related ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord. BMC Cardiovascular Disorders*; 2016;16(1):3.
98. Campo G, Saia F, Guastaroba P, Marchesini J, Varani E, Manari A, et al. Prognostic impact of hospital readmissions after primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 28;171(21):1948–9.
99. Swiatkiewicz I, Magielski P, Woznicki M, Gierach J, Jablonski M, Fabiszak T, et al. [Occurrence and predictors of left ventricular systolic dysfunction at hospital discharge and in long-term follow-up after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.]. *Kardiol Pol.* 2012;70(4):329–40.
100. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, Stuckey T, Tchong JE, Turco M, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: Results from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2004;110(12):1598–604.
101. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109(4):494–9.
102. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AWJ, de Boer M-J, Hoorntje JCA, Dambrink J-HE, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2737–43.
103. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol.* 2004;93(5):629–32.
104. Rawles JM. Quantification of the benefit of earlier thrombolytic therapy: five-year results of the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 1;30(5):1181–6.
105. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, 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 Nov;32(5):1312–9.
106. Miura H, Kiuchi K, Nejima J, Takano T. 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 Dec ;25(12):566–71.
107. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1397–405.

108. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: The national registry of myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(22):2605–10.
109. Emanuelsson H, Karlson BW, Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1994 Jun;15(6):761–8.
110. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention ☆. 2008;10:780–5.
111. DeGeare VS, Boura J a, Grines LL, O’Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1035–8.
112. Shihara M, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Tada H, Kono S, Takeshita A. In-hospital and one-year outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(9):932–6.
113. Rott D, Behar S, Leor J, Hod H, Boyko V, Mandelzweig L, et al. Effect on survival of acute myocardial infarction in Killip classes II or III patients undergoing invasive coronary procedures. *Am J Cardiol*. 2001;88(6):618–23.
114. Wu C, Chang H, Hung W, Yang C, Chen Y, Su C, et al. of Congestive Heart Failure and Predictive of 30-Day. 2006;70(February):163–8.
115. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol*. 1998;82(98):932–7.
116. Saran RK, Been M, Furniss SS, Hawkins T, Reid DS. Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. *Br Heart J*. 1990 Aug;64(2):113–7.
117. Barbash GI, Roth A, Hod H, Miller HI, Rath S, Har-Zahav Y, et al. Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator): results of the Israeli Study of Early Intervention in Myocardial Infarction. *Br Heart J*. 1990 Oct;64(4):241–7.
118. Kobayashi N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Iwanaka H, Kubo N, et al. Further ST elevation at reperfusion by direct percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts poor recovery of left ventricular systolic function in anterior wall AMI. *Am J Cardiol*. 1997;79(7):862–6.
119. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342–9.

120. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. *Clin Chem*. 1998 Mar;44(3):494–501.
121. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1291–7.
122. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, El Behlgit R, Faure A, Michotey M-O, et al. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006 Dec;152(6):1161–7.
123. Hassan AKM, Bergheanu SC, Hasan-Ali H, Liem SS, van der Laarse A, Wolterbeek R, et al. Usefulness of peak troponin-T to predict infarct size and long-term outcome in patients with first acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am Jounal Cardiol*. Elsevier Inc.; 2009;103(6):779–84.
124. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, et al. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000 Oct 3;102(14):1611–6.
125. Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, Telekes P, Vrzanova M, Bronsky J, et al. NT-proBNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic dysfunction. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky, Olomouc, Czechoslov*. 2006;150(1):125–30.
126. Sun Y, Wang G, Fu Y, Xue C, Hu D. [Prognostic value of point of care B-type natriuretic peptide testing and GRACE score in patients with acute coronary syndrome]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2009 Aug;37(8):716–20.
127. Jeong Y-H, Lee S-W, Lee CW, Hong M-K, Kim J-J, Park S-W, et al. Biomarkers on admission for the prediction of cardiovascular events after primary stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2008 Dec;31(12):572–9.
128. Uesugi T, Iwasaki K, Murakami M, Yamamoto K, Kusachi S, Murakami T, et al. Circulating white blood cell count correlates with left ventricular indices independently of the extent of risk area for myocardial infarction after successful reperfusion. *Acta Cardiol*. 2004;59(5):533–9.
129. Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, Akcay B, Ercetin N, Cicek D, et al. Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. *Int Hear J*. 2009;50(1):33–45.
130. Potsch AA, Siqueira Filho AG, Tura BR, Gamarski R, Bassan R, Nogueira MV, et al. C-reactive protein diagnostic and prognostic value in patients presenting at the emergency room with chest pain. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Sep;87(3):275–80.

131. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino P luigi, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: Correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol.* 2006;109(2):248–56.
132. Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(3):282–5.
133. Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2008 Dec;26(3):196–202.
134. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997 Aug 5;96(3):778–84.
135. Lim SY, Jeong MH, Bae EH, Kim W, Kim JH, Hong YJ, et al. Predictive factors of major adverse cardiac events in acute myocardial infarction patients complicated by cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2005 Feb;69(2):154–8.
136. Bae EH, Lim SY, Jeong MH, Park HW, Lim JH, Hong YJ, et al. Long-term predictive factors of major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Korean J Intern Med.* 2005 Mar;20(1):8–14.
137. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000 Aug;140(2):324–8.
138. Kimura K, Kosuge M, Ishikawa T, Shimizu M, Endo T, Hongo Y, et al. Relationship between myocardial damage and C-reactive protein levels immediately after onset of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 2001 Feb;65(2):67–70.
139. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(10):1748–54.
140. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115(18):436–40.
141. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet (London, England).* 2000 Mar 4;355(9206):773–8.
142. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2005 Nov;150(5):1000–6.

143. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JWR, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):982–8.
144. Sohrabi B, Separham A, Madadi R, Toufan M, Mohammadi N, Aslanabadi N, et al. Difference between Outcome of Left Circumflex Artery and Right Coronary Artery Related Acute Inferior Wall Myocardial Infarction in Patients Undergoing Adjunctive Angioplasty after Fibrinolysis. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(2):101–4.
145. Karha J, Murphy SA, Kirtane AJ, de Lemos JA, Aroesty JM, Cannon CP, et al. Evaluation of the association of proximal coronary culprit artery lesion location with clinical outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003 Oct 15;92(8):913–8.
146. Kammler J, Kypta A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, et al. TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(3):165–70.
147. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Biondi-Zoccai G, Kastrati A, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: A meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2008;126(1):37–44.
148. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):957–66.
149. Stone GW. Angioplasty strategies in ST-segment-elevation myocardial infarction: Part I: Primary percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008;118(5):538–51.
150. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA.* 2008 Apr 16;299(15):1788–99.
151. Wallace EL, Abdel-Latif A, Charnigo R, Moliterno DJ, Brodie B, Matnani R, et al. Meta-Analysis of Long-Term Outcomes for Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Primary Percutaneous Coronary Interventions for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* Elsevier Inc.; 2012;109(7):932–40.
152. Ding X, Boney-montoya J, Owen BM, Bookout AL, Coate C, Mangelsdorf DJ, et al. *NIH Public Access.* 2013;16(3):387–93.
153. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011 Apr 26;123(16):1745–56.

154. Farooq V, Serruys PW, Zhang Y, Mack M, Stähle E, Holmes DR, et al. Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX trial at 5 years: Synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2360–9.
155. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007 Jul;28(14):1709–16.
156. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004 Oct 11;164(18):1978–84.
157. Fowler MB. Hypertension, Heart Failure, and Beta-Adrenergic Blocking Drugs**Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardi. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(13):1073–5.
158. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008 Feb;38(2):101–13.
159. Watanabe I, Tani S, Washio T, Onikura M, Kumabe N, Hirayanagi K, et al. Relationship between the plasma levels of brain natriuretic peptide and left ventricular ejection fraction in asymptomatic patients with previous myocardial infarction. *Int Heart J.* 2005;46(6):1007–14.
160. Maisel a S, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161–7.
161. Fazlinezhad A, Khadem Rezaeian M, Yousefzadeh H, Ghaffarzadegan K, Khajedaluae M. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) as an indicator of left ventricular function, early outcome and mechanical complications after acute myocardial infarction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:77–83.
162. Ray P, Delerme S, Jourdain P, Chenevier-Gobeaux C. Differential diagnosis of acute dyspnea: The value of B natriuretic peptides in the emergency department. *Qjm.* 2008;101(11):831–43.
163. Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, Pereira M, Queiros C, Araujo V, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2000;23(June 1998):921–7.
164. Mayer O, Simon J, Plásková M, Cífková R, Trefil L. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as prognostic marker for mortality in coronary patients without clinically manifest heart failure. *Eur J Epidemiol.* 2009 Jan;24(7):363–8.
165. Levine TB. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990 May 22;65(19):321 – 34I.

166. Svanegaard J, Angelo-Nielsen K, Pindborg T. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide at admission and risk of cardiac death in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1992 Jul;68(1):38–42.
167. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):82–91.
168. Svanegaard J, Angelo-Nielsen K, Pindborg T. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide at admission and risk of cardiac death in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1992 Jul;68(1):38–42.
169. Richards AM. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction for Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003;107(22):2786–92.
170. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation*. 2004 Sep 14 Jun;110(11):1387–91.
171. Katavatis V. Enzymatic Indices of Myocardial Necrosis: Influence. :113–20.
172. Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation*. 1993 May;87(5):1542–50.
173. Lewis BS, Ganz W, Laramée P, Cercek B, Hod H, Shah PK, et al. Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988 Jul 1;62(1):20–4.
174. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Endo T, Shimizu M, Hongo Y, et al. Early peak creatine kinase activity is not always a marker of successful reperfusion with myocardial salvage in patients with reperfused anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):759–64.
175. Christenson RH, Vollmer RT, Ohman EM, Peck S, Thompson TD, Duh SH, et al. Relation of temporal creatine kinase-MB release and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Am J Cardiol*. 2000 Mar 1;85(5):543–7.
176. Halkin A, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Rutherford BD, Esente P, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):951–61.
177. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):22–9.

178. Freimark D, Matetzky S, Hod H, Chouragui P, Kaplinsky E, Rabinowitz B. High early peak creatine kinase after thrombolysis in patients with acute anterior infarction predicts poor left ventricular function. *Cardiology*. 1995 Jan;86(5):411–6.
179. Gore JM, Roberts R, Ball SP, Montero A, Goldberg RJ, Dalen JE. Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Jun 1;59(15):1234–8.
180. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J*. 1995 Jun;16(6):734–40.
181. Nienhuis MB, Ottervanger JP, de Boer M-J, Dambrink JE, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(4):673–9.
182. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction (Updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (Updating the 2005 Guid. *Circulation* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;120(22):2271–306.
183. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000 Jun 14;283(22):2941–7.
184. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, et al. Effect of Door-to-Balloon Time on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2180–6.
185. Goel K, Pinto DS, Gibson CM. Association of time to reperfusion with left ventricular function and heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review. *Am Heart J*. Mosby, Inc.; 2013;165(4):451–67.
186. Brodie BR, Gersh BJ, Stuckey T, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. When is door-to-balloon time critical? Analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) and CADILLAC (Controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complicatio. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2010;56(5):407–13.
187. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ*. 2009;338(may19_1):b1807.
188. Shavelle DM, Rasouli ML, Frederick P, Gibson CM, French WJ. Outcome in patients transferred for percutaneous coronary intervention (A national registry of myocardial infarction 2/3/4 analysis). *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1227–32.

189. Ng S, Ottervanger JP, van 't Hof AWJ, de Boer M-J, Reiffers S, Dambrink J-HE, et al. Impact of ischemic time on post-infarction left ventricular function in ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013;165(3):523–7.
190. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Every Minute of Delay Counts. *Circulation.* 2004;109(10):1223–5.
191. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, 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(5):1312–9.
192. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted H-H, Trautner S, Johnsen SP, Vach W, et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):361–7.
193. Trzos E, Kurpesa M, Bednarkiewicz Z, Peruga J, Kasprzak J, Plewka M, et al. Impact of the time to reperfusion on early outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Kardiol Pol.* 2007 Nov;65(11):1296–304; discussion 1305–6.
194. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tchong JE, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J.* 2006 Jun;151(6):1231–8.
195. Brodie BR, Webb J, Cox DA, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, et al. Impact of time to treatment on myocardial reperfusion and infarct size with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol.* 2007 Jun 15;99(12):1680–6.
196. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Hear J.* 1998;19(1):118–23.
197. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):980–7.
198. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2011;57(12):1359–67.
199. Geltman E, Ehsani A, Campbell M, Schechtman K, Roberts R, Sobel B. The Influence of Location and Extent of Myocardial Infarction on Long-term Ventricular Dysrhythmia and Mortality. *Circulation.* 1979;60(4):805–14.

200. Asinger RW, Mikell FL, Elsperger J, Hodges M. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1981 Aug 6;305(6):297–302.
201. Kennedy HL, Goldberg RJ, Szklo M, Tonascia JA. The prognosis of anterior myocardial infarction revisited: a community-wide study. *Clin Cardiol*. 1979 Dec;2(6):455–60.
202. Shah PK, Pichler M, Berman DS, Singh BN, Swan HJ. Left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography in early stages of first transmural myocardial infarction. Relation to short-term prognosis. *Am J Cardiol*. 1980 Mar;45(3):542–6.
203. Strauss HD, Sobel BE, Roberts R. The influence of occult right ventricular infarction on enzymatically estimated infarct size, hemodynamics and prognosis. *Circulation*. 1980 Sep;62(3):503–8.
204. Thanavaro S, Kleiger RE, Province MA, Hubert JW, Miller JP, Krone RJ, et al. Effect of infarct location on the in-hospital prognosis of patients with first transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1982 Oct;66(4):742–7.
205. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Dambrink J-HE, de Boer M-J, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al. Comparative predictive value of infarct location, peak CK, and ejection fraction after primary PCI for ST elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009 Jan;20(1):9–14.
206. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Mar;11(3):453–63.
207. Bulkley BH. Site and sequelae of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981 Aug 6;305(6):337–8.
208. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1979 Jan 11;300(2):57–62.
209. Lewis AJ, Burchell HB, Titus JL. Clinical and pathologic features of postinfarction cardiac rupture. *Am J Cardiol*. 1969 Jan;23(1):43–53.
210. Schuster EH, Bulkley BH. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation*. 1979 Dec;60(7):1532–8.
211. Lorell B, Leinbach RC, Pohost GM, Gold HK, Dinsmore RE, Hutter AM, et al. Right ventricular infarction. Clinical diagnosis and differentiation from cardiac tamponade and pericardial constriction. *Am J Cardiol*. 1979 Mar;43(3):465–71.
212. Cohn JN. Right ventricular infarction revisited. *Am J Cardiol*. 1979 Mar;43(3):666–8.
213. Eason MP, Drumm JL. Right ventricular infarction. *Simul Healthc*. 2011 Jun;6(3):184–90.

214. Kadota K, Yui Y, Hattori R, Murohara Y, Kawai C. Decreased sulfhydryl groups of serum albumin in coronary artery disease. *Jpn Circ J*. 1991 Oct;55(10):937–41.
215. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015 Nov;33(11):1567–71.
216. Maron BA, Tang S-S, Loscalzo J. S-nitrosothiols and the S-nitrosoproteome of the cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jan 20;18(3):270–87.
217. Pytel E, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Broncel M. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients. *Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;91(5):315–8.
218. Garcia E, Elizaga J, Perez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):605–11.
219. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O’Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Mar 11;328(10):673–9.
220. Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2014;3(1):67–77.

LISTA SKRAĆENICA

CAD – koronarna arterijska bolest
ACS – akutni koronarni sindrom
NSTEMI- infarkt miokarda bez elevacijom ST-segmenta
STEMI- infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta
PCI- perkutana koronarna intervencija
SDLK – sistolna disfunkcija leve komore
AIM- akutni infarkt miokarda
PMK- prvi medicinski kontakt
ESC-evropsko udruženje kardiologa
EF- ejecciona frakcija
HFrEF- srčana insuficijencija sa redukovanom ejeccionom frakcijom
HfpEF- srčana insuficijencija sa očuvanom ejeccionom frakcijom
SI- srčana insuficijencija
EDD- enddiastolni dijametar leve komore
ESD- endsistolni dijametar leve komore
LPK- leva pretkomora
WMSI- indeks pokretljivosti zidova leve komore
ASI- akutna srčana insuficijencija
BMS- indeks telesne mase
ACC/AHA-američki koledž za kardiologiju/Američko udruženje kardiologa
ROS- reaktivne vrste kiseonika
TIMI- Thrombolysis In Myocardial Infarction
TVR- ponovna revaskularizacija infarktne arterije
TnI-troponin I
TnT-troponin T
BNP- B-tip natriuretskog peptida
NT-proBNP- N-terminalni proBNP
CRP- C- reaktivni protein
LDL- lipoprotein male gustine
HDL- lipoprotein velike gustine
GR- glutation reduktaza
SOD- superoksid dizmutaza
eGFR- jačina glomerulske filtracije
CK- kreatin kinaza
CABG- aortokoronarni bajpas
CVI- cerebrovaskularna inzult

BIOGRAFIJA

Dr Dubravka Rajić je rođena 1963. godine u Beogradu gde je i diplomirala na Medicinskom fakultetu 1989. godine. Zaposlena je na odeljenju Urgentne kardiologije Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Specijalistički ispit iz interne medicine je položila 1997. godine sa odličnim uspehom. Magistarski rad pod nazivom „Prognostički značaj ranog testa opterećenjem posle akutnog infarkta miokarda lečenog trombolitičkom terapijom“ odbranila je 2000. godine. Nosilac je diplome „Evropski kardiolog“ i Fellow Evropskog udruženja kardiologa od 2003. godine. Kao stipendista Italijanske vlade 2003. godine je bila na edukaciji iz Urgentne medicine na Univezitetu La Sapienza u Rimu u trajanju od 5 meseci. Od 2007. godine ima stručno zvanje Primarijusa. Rad iz uže specijalizacije iz kardiologije odbranila je 2008. godine. U periodu od 2011-2013. godine bila je sekretar Udruženja koronarnih jedinica Srbije. Član je Radne grupe za mikrocirkulaciju ESC. Kao saradnik trenutno učestvuje u međunarodnom projektu ISACS-CT. Do sada ima objavljeno preko 220 radova kao autor i koautor kod nas i u inostranstvu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Dubravka Rajić

Potpisani-a _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Značaj sistolne disfunkcije leve komore nakon primarne perkutane koronarne

intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST- elevacijom

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Dubravka Rajić

Ime i prezime autora _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada Značaj sistolne disfunkcije leve komore nakon primarne perkutane koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST- elevacijom

Mentor Prof.dr Mihailo Matić

Potpisani Dubravka Rajić


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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07.2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

Značaj sistolne disfunkcije leve komore nakon primarne perkutane koronarne

intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST- elevacijom

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07.2016.

