



Središnja medicinska knjižnica

Škerk, Vedrana (2011) *Povezanost ventrikulske tahikardije i endotelne disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1475>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedrana Škerk

**Povezanost ventrikulske tahikardije i endotelne
disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vedrana Škerk

**Povezanost ventrikulske tahikardije i endotelne
disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Ovaj doktorski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra “Sestre milosrdnice”, te na Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu

Voditelj rada: doc.dr.sc. Diana Delić Brkljačić

Zahvala

Zahvaljujem se svima koji su mi na bilo koji način pomogli u izradi ovog rada.

Hvala mentorici doc.dr.sc. Diani Delić Brkljačić, koja me savjetovala i pomagala.

Najtoplije zahvaljujem poštovanoj prof.dr.sc. Alemki Markotić na nesebičnoj pomoći, poticaju i strpljenju, bez čega izrada ovog rada ne bi bila moguća.

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Mirjani Kujundžić Tiljak, prof.dr.sc. Antonu Šmalcelju, doc.dr.sc. Hrvoju Pintariću i prof.dr.sc. Vjeranu Nikolić-Heitzleru, koji su mi od samih početaka, već od prijave teme pomagali dajući korisne savjete i potporu.

Na izvrsnoj suradnji i razumijevanju zahvaljujem osoblju, posebno medicinskim sestrama Koronarne jedinice i Odjela za intervencijsku kardiologiju. Zahvaljujem interventnim kardiolozima dr.sc. Krešimiru Štambuku, dr.sc. Šimi Manoli, dr.sc. Ivi Darku Gabriću, dr.sc. Zdravku Babiću i dr.med. Tomislavu Krčmaru.

Također zahvaljujem mr.sc. Gordani Štajminger i ing. Branki Žibrat na stručnoj suradnji, te prof. Arijani Pavelić i gđi. Mariji Fijucek za pomoć pri tehničkoj izradi rada.

Najveća zahvala ide mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	1
1. UVOD	4
1.1. VENTRIKULSKA TAHIKARDIJA	5
1.2. KORONARNA BOLEST	8
1.3. ENDOTELNA DISFUNKCIJA I MARKERI	10
1.3.1. Međustanična adhezijska molekula -1 (ICAM-1) i vaskularna stanična adhezijska molekula -1 (VCAM-1)	12
1.3.2. P-selektin i E-selektin	14
1.3.3. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF)	15
1.3.4. C-reaktivni protein (CRP)	15
2. CILJEVI	17
3. HIPOTEZE	19
4. ISPITANICI I METODE	21
4.1. BOLESNICI	22
4.1.1. VT i STEMI	24
4.1.1.1. VT1 + STEMI.....	24
4.1.1.2. VT2 + STEMI.....	24
4.1.1.3. VT3 + STEMI.....	24
4.1.1.4. VT4 + STEMI.....	25
4.1.2. STEMI	25
4.2. Kontrolna skupina	25
4.3. Metode	25
4.3.1. Anamneza i klinički pregled	25
4.3.2. Laboratorijske pretrage	26
4.3.2.1. Hematološke pretrage	26
4.3.2.2. Biokemijske pretrage	26
4.3.3. Analiza imunoloških parametara	26
4.3.4. Aparaturne pretrage	27
4.3.5. Statistička obrada	27
4.4. ETIČKI STANDARDI	28
5. REZULTATI	29
5.1. DOBNA I SPOLNA STRUKTURA ISPITANIKA	30
5.2. KLINIČKE I LABORATORIJSKE ZNAČAJKE ISPITANIKA	31
5.2.1. Kliničke značajke VT i STEMI	31
5.2.1.1. Kliničke značajke VT1 + STEMI.....	33
5.2.1.2. Kliničke značajke VT2 + STEMI.....	35
5.2.1.3. Kliničke značajke VT3 + STEMI.....	37
5.2.1.4. Kliničke značajke VT4 + STEMI.....	39
5.2.2. Kliničke značajke STEMI	41
5.2.3. Kliničke značajke kontrolne skupine	42
5.2.4. Laboratorijske i aparaturne značajke ispitivanih skupina	43
5.3. MARKERI ENDOTELNE DISFUNKCIJE U ISPITIVANIH SKUPINA	53
6. RASPRAVA	61
7. LITERATURA	72
8. ZAKLJUČAK	84
9. SAŽETAK	86
10. SUMMARY	89
11. ŽIVOTOPIS	92
12. POPIS TABLICA I SLIKA	94

POPIS KRATICA

Acx	arterija cirkumfleksa (engl. „Circumflex artery“)
AKS	akutni koronarni sindrom
AV	atrioventrikulska
BMI	indeks tjelesne mase (engl. „body mass index“)
cQT	korigirani QT interval
CRP	C- reaktivni protein
CPK	kreatinin fosfokinaza
cTnT	troponin T (engl. „cardiac troponin T“)
DKA	desna koronarna arterija
ED	endotelna disfunkcija
EKG	elektrokardiogram
EFLV	ejekcijska frakcija lijevog ventrikla
ES	endotelna stanica
GUK	glukoza
HDL	lipoproteini velike gustoće (engl. „high density lipoprotein“)
HA	arterijska hipertenzija
HLP	hiperlipidemija
ICAM-1	međustanična adhezijska molekula (engl. „intracellular adhesion molecule“)
ICD	kardioverter-defibrilator (engl. „Internal cardioverter-defibrillator“)
IM	infarkt miokarda
K	kalij
KB	koronarna bolest
KOL	kolesterol
Kreat	kreatinin
KVB	kardiovaskularna bolest
LAD	lijeva silazna koronarna arterija (engl. „Left anterior descending“)
LBBB	blok lijeve grane (engl. „Left bundle branch block“)
LDL	lipoprotein male gustoće (engl. „low density lipoprotein“)
LDH	laktat dehidrogenaza
Mg	magnezij
ng	nanogrami

NSTEMI	infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. „non-ST elevation myocardial infarction“)
pg	pikogrami
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. „percutaneous coronary intervention“)
RBBB	blok desne grane (engl. „Right bundle branch block“)
SCD	iznenadna srčana smrt (engl. „Sudden cardiac death“)
STEMI	akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. „ST elevation myocardial infarction „)
STENT	endovaskularna potpornica
SVT	supraventrikulska tahikardija
TdP	torzada (franc. „Torsade de pointes“)
TRIGLIC	trigliceridi
UA	nestabilna angina (engl. „Unstable angina“)
VCAM-1	vaskularna stanična adhezijska molekula- 1(engl. „Vascular cell adhesion molecule- 1“)
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta (engl. „Vascular endothelial growth factor“)
VF	ventrikulska fibrilacija
VT	ventrikulska tahikardija

1. UVOD

Ovim smo istraživanjem obuhvatili dva zasebna i velika pojma: kardiovaskularne bolesti (KVB) i endotelnu disfunkciju (ED). Svaki je pojam pojedinačno važno i široko polje, i klinički i znanstveno, ali su zapravo i višestruko međusobno povezani, čemu svjedoče mnogobrojna istraživanja.

U prošlom je stoljeću objavljeno pionirsko istraživanje na temu endotelne disfunkcije i ateroskleroze, kojim je ateroskleroza prikazana kao kronični upalni proces, a označilo je prekretnicu u shvaćanju navedene bolesti (1). Nakon što je kliničko-znanstvena javnost upoznata sa samim pojmom endotelne disfunkcije i njezinim medijatorima, započela je era istraživanja ED-a u svim segmentima kardiovaskularnih bolesti, koja traje i danas.

U ovom se istraživanju razmatra povezanost ventrikulske tahikardije (VT) i endotelne disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću, odnosno povezanost ventrikulske tahikardije i ED-a u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI).

1.1. VENTRIKULSKA TAHIKARDIJA

Ventrikulska tahikardija je u najširoj definiciji, tahikardija širokih QRS kompleksa, koja često može zahtijevati kardiopulmonalnu reanimaciju.

VT je pojava tri ili više uzastopnih ventrikulskih ekstrasistola, frekvencije veće ili jednake od 100 otkucaja u minuti, koje prema elektrokardiografskim (EKG) kriterijima trebaju biti širine jednake ili veće od 140 msec (2,3,4). Najčešća je u muškaraca srednje životne dobi, a najčešći joj je uzrok ishemična bolest srca. Koronarna bolest srca je skup kliničkih sindroma koji nastaju zbog ishemije miokarda, a uslijed promijenjene koronarne cirkulacije i nerazmjera potrebe i opskrbe hranjivim tvarima (5). U više od polovice slučajeva prisutna je atrioventrikulska (AV) disocijacija, koja je, kada je prisutna, karakterističan znak VT-a (2). Općenito govoreći, u uzroke se ubrajaju: akutni koronarni sindromi, kronična ishemija, dilatativna i hipertrofična kardiomiopatija, prolaps mitralne valvule, miokarditis, kongenitalno produljen QT interval, elektrolitski disbalansi, antiaritmici, metildigoksin ili je idiopatske geneze (6).

Sama podjela VT-a nije jednoznačna te postoji nekoliko podjela. Možemo je dijeliti prema EKG slici ventrikulske depolarizacije odnosno obliku QRS kompleksa (u slici bloka lijeve (LBBB) ili desne grane (RBBB)), na monomorfnu i polimorfnu, bidirekcijsku; po trajanju

pojedine epizode dijelimo je na postojanu i nepostojanu, hemodinamski stabilnu i nestabilnu te VT bez pulsa itd.

Monomorfna je u slučaju kada su svi QRS kompleksi u svim odvodima jednaki, dok je oblik pojedinih QRS kompleksa u polimorfnoj različit. Nepostojana (engl. "non-sustained") VT traje do 30 sekundi, a postojana (engl. "sustained") traje dulje, dok je frekvencija pulsa u oba slučaja veća od 100 u minuti (7). Po nekim autorima, sukladno i drugim EKG kriterijima za dijagnozu VT-a, frekvencija može biti i veća od 70 u minuti, što je tzv. spora VT (4). Monomorfna postojana VT se često javlja nakon infarkta miokarda, dok su ventrikulska ekstrasistolija i nepostojana VT češće pri akutnom ishemičnom događaju (3). Hemodinamski stabilna VT predstavlja tahikardiju širokih kompleksa frekvencije pulsa do 120 u minuti u bolesnika pri svijesti s eventualnim blagim simptomima poput palpitacija, no s relativno zadovoljavajućim udarnim volumenom (2). VT bez pulsa je hitno stanje kojem se pristupa po svim načelima kardiopulmonalne reanimacije. U eri reperfuzijske terapije akutnog infarkta miokarda pojavio se i pojam reperfuzijskih aritmija, koji obuhvaća i samu VT. Reperfuzijska VT je aritmija koja se javlja 0-24 sata (8), ovisno o stavu autora, nakon postavljanja endovaskularne potpornice (engl. "stent") u koronarnu arteriju, odnosno uspostavljanja zadovoljavajućeg protoka kroz prethodno okludiranu koronarnu arteriju, i pokazatelj je uspješnosti perkutane koronarne intervencije (PCI). Stav autora o vremenu pojave reperfuzijske VT nije suglasan, no u recentnim je publikacijama utvrđena najveća pojavnost unutar prvih 360 minuta po perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. "Percutaneous coronary intervention", PCI), tj. unutar prvih šest sati (8,9). Do danas nema ni ujednačenog stava označava li pojačana električna ekscitabilnost miokarda i bolju reperfuziju, no autori su suglasni da je sama prisutnost spomenute dobar znak, iako njezin izostanak ne znači neadekvatnu reperfuziju (10).

Patofiziologija i etiologija VT-a nisu jedinstvene. Monomorfna VT, slijed međusobno jednakih ventrikulskih kompleksa, nastaje zbog povećanog automatizma bilo kojeg ventrikla, a najčešće se javlja u postojanoj formi u bolesnika s preboljelim infarktomiokarda, gdje fibrozni, ožiljno promijenjeni dio srčanog mišića predstavlja električki insuficijentan lokus miokarda s proaritmogenom aktivnošću, ali i lokus kroz koji se depolarizacijski električni impuls ne provodi, već kruži oko njega i tako potiče VT. U slučaju tzv. kružne tahikardije bloka grane patofiziologija VT-a se djelomično preklapa s onom u supraventrikulskih tahikardija, antidromne atrioventrikularne kružne tahikardije (AVRT), atrioventrikularne

nodalne kružne tahikardije s aberantnim provođenjem (AVNRT) i undulacije atrijske. Polimorfna je ventrikulska tahikardija karakterizirana međusobno različitim širokim QRS kompleksima. Polimorfna se VT, kao i ventrikulska ekstrasistolija te nepostojana VT povezuje s akutnim ishemičnim događajem (2,7). Polimorfna VT nerijetko prelazi u još maligniji oblik ventrikuskog poremećaja ritma, ventrikulsku fibrilaciju (VF) ili u „Torsades de pointes“ (TdP). VF se povezuje s koronarnom bolešću dok se TdP povezuje s produljenim QT intervalom (3). Većina autora recentnih publiciranih istraživanja ne razdvaja VT i VF koje su uzrokom iznenadne srčane smrti. Ne razdvaja ih se ni ukoliko je riječ o istraživanju periproceduralne ili postproceduralne maligne aritmije, kao ni tijekom istraživanja pojavnosti VT/VF-a u hospitalnoj subakutnoj fazi IM niti istražujući postinfarktne implantacije kardioverter-defibrilatora (engl. "Internal cardioverter- defibrillator", (ICD)) (11-15).

Produljen QT interval u EKG-u predstavlja predispoziciju za pojavu polimorfne VT, torzade i VF, a može biti kongenitalne geneze, što je rjeđe, poput sindroma dugog QT ili Brugada sindroma ili je uzrok stečen, što je češće, kada govorimo o stečenom sindromu dugog QT intervala. Pri akutnim koronarnim sindromima je zabilježeno i akutno tranzitorno produljenje QT intervala (16). Jedan od uzroka polimorfne VT i njezinog degeneriranog oblika, torzade (franc. "torsade de pointes", (TdP)) je i R na T fenomen. Poznato je dvjestotinjak lijekova (antiaritmici I i III razreda po Vaughan-Williamsovoj podjeli, eritromicin, fluorokinoloni, antimikotici, neki antihistaminici, simpatomimetici, neuroleptici), ali i tvari koje utječu na repolarizaciju ventrikla, a tu su i elektrolitski disbalansi poput hipokalemije, hipomagnezemije i hipokalcemije (2,7). U novije se vrijeme spominju i anoreksija nervoza, hipotireoza te infekcija HIV-om kao uzroci produljenog QT intervala (9,10).

U dijagnostici se, između ostalog, koristimo EKG-om, 24-satnim Holter EKG-om, ergometrijom i elektrofiziološkim ispitivanjem. U manjem broju slučajeva nije lako razaznati supraventrikulsku tahikardiju (SVT) s aberantnim provođenjem od VT-a, kada se vodimo algoritmima za razlikovanje SVT od VT, ali i vazovagalnim manevrima (2,3,4,6). Zlatno je pravilo svaku tahikardiju širokih QRS kompleksa smatrati VT-om dok se ne dokaže suprotno (17).

VT se liječi medikamentno, elektrokonvulzivnom terapijom (transtorakalnom kardioverzijom ili ICD-jem) ili ablacijom ektopičnog lokusa miokarda. Kako je u prethodnom tekstu navedeno, VT nije neočekivana u hipoksičnom okruženju, a terapijski je izbor u zadanom trenutku multifaktorijalan. U terapijskom algoritmu liječenja postinfarktne VT ističe se i

eventulna ugradnja ICD-a. U svjetlu istraživanja povezanosti KB i ED, započeta su i istraživanja povezanosti poremećaja srčanog ritma i ED. Studija CLARIDI ("Cholesterol Lowering and Arrhythmias Recurrences after Internal Defibrillator Implantation" trial) je pokazala povoljan učinak regulacije dislipidemije na aktivaciju ICD-a u bolesnika s KB. Analizom podataka prikupljenih u tu svrhu, uočena je i perzistentna kronična upala generirana dislipidemijom, a objektivizirana povišenim vrijednostima visoko senzitivnog CRP-a ("high-sensitive", hs- CRP), što pozitivno korelira s prethodnim studijama kojima je CRP prepoznat kao pristupačan pokazatelj moderiranja kronične upale, u ovom kontekstu hiperlipidemije, statinima (18). Godine 2007. je započeto još jedno značajno istraživanje, CAMI GUIDE studija ("design of the C- reactive assesment after Myocardial Infarction to Guide implantation of Defibrillator"), čiji rezultati se iščekuju, a koja razmatra prediktivnu ulogu CRP-a u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda (prema MADIT II kriterijima) i preživljenom epizodom iznenadne srčane smrti (engl. „Sudden cardiac death“, (SCD)) u kojih je indicirana ugradnja ICD-a (11).

1.2. KORONARNA BOLEST

Aterosklerotska opstruktivna bolest koronarnih arterija je kardiovaskularna bolest od velikog zdravstvenog značaja. U ovom istraživanju se termin koronarna bolest (KB) odnosi na akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI).

STEMI je jedan od tri najteža klinička sindroma iz skupine akutnih koronarnih sindroma, koju uz STEMI čine i nestabilna angina (UA) i infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI). I danas je ovaj oblik u globalnoj epidemiji kardiovaskularnih bolesti najzastupljeniji i najfatalniji te ima veliko značenje i višestruke posljedice, kako socioekonomske, tako i individualne. Brojke su i danas, u eri reperfuzijske terapije i dobre prometne povezanosti, ozbiljne i upozoravajuće, kako što se tiče broja oboljelih tako što se tiče stope smrtnosti, kako u razvijenim zemljama tako i kod nas (19).

Koronarna bolest počinje aterosklerozom. Mnogobrojni su čimbenici rizika za aterosklerozu, a jedan je posebno čvrsto vezan uz aterosklerotski proces gotovo ekskluzivno koronarnih arterija, a to je hiperlipidemija. To je temelj aterosklerotskog procesa stvaranja plaka i eventualne buduće lezije (5). Tog tihog „ubojice“, kao ni doprinosa aterosklerotskom

procesu pušenjem cigareta, bez obzira na javno-zdravstvene napore u edukaciji stanovništva, većina ni danas, nije u potpunosti svjesna.

Aterosklerotski promijenjene arterije, za razliku od zdravih, već u ranim stadijima, prije nastanka suženja, imaju endotelnom disfunkcijom posredovanu i ostvarenu smanjenu mogućnost vazodilatacije (5). Prva istraživanja su upućivala na smanjeno stvaranje intrinzičnog vazodilatatora, dušičnog oksida (20), što je dokazano 80-ih godina prošlog stoljeća, kada se to uočilo intrakoronarnom aplikacijom acetilokolina (21).

U sljedećem će poglavlju biti govora o reverzibilnosti endotelne disfunkcije, a zasada spomenimo da je ateroskleroza reverzibilan proces u ranom početnom stadiju, u smislu nestajanja početnih znakova ateroskleroze, lipidnih tj. masnih pruga krvožilja, dakako uz odgovarajuće higijensko-dijetetske mjere i terapiju (22,23).

Do suženja koronarne arterije dovodi aterosklerotski plak, a svojstva i obilježja tog plaka će odigrati ulogu u manifestaciji, odnosno kliničkoj slici koronarne bolesti. ED je pak čimbenik koji determinira hoće li taj plak biti nestabilan ili ne (24).

Dijagnostički „zlatni standard“ za dokazivanje i utvrđenost proširenosti koronarne bolesti je koronarografija (PCI), koja je ujedno i terapijska metoda. U bolesnika sa zabilježenim pogubnim ventrikulskim poremećajima ritma koronarografija ima važnu ulogu u dokazivanju prisutnosti ili isključivanju signifikatne koronarne bolesti te time ima i ulogu u indikacijama za implantaciju kardioverter-defibrilatora (25).

Klinička slika akutnog koronarnog sindroma je poznata većini laika, u smislu boli u prsištu sa širenjem u lijevu ruku. No, da nije sve tako jednostavno i jednoznačno svakodnevno nas neugodno podsjetite kardiorespiratorni aresti u podlozi kojih je kardijalna ishemija, u smislu iznenadne srčane smrti. U ovim slučajevima ni u 21. stoljeću nije neočekivan ni rijedak fatalan ishod. Anatomski gledano, u kontekstu STEMI, u podlozi je najčešće lezija samog debila lijeve koronarne arterije ili početni dio lijeve silazne koronarne arterije (19).

Elektrokardiografski manifestna elevacija ST segmenta je odraz zahvaćanja sva tri sloja srčanog mišića (endokard, miokard, epikard), a nepovratno ishemijsko oštećenje i nekroza miocita nastupaju tijekom 15 do 30 minuta po početku ishemije. Kardijalna ishemija i apoptoza miocita imaju i svoj laboratorijski odraz u smislu kardioselektivnih enzima: kreatinin – fosfokinaze (CPK), laktat dehidrogenaze (LDH), aspartat-aminotransferaze (AST) i troponina, posebice troponin T (cTnT), od kojih nam svaki za sebe govori o vremenskom

periodu nastanka i obujmu ishemijom inducirane štete. U eri istraživanja ED i KVB, tu su sada i laboratorijski pristupačni i jeftiniji serumski pokazatelji ED, poput CRP-a i fibrinogena (19).

Cilj liječenja akutnog STEMI je reperfuzija, odnosno ponovno uspostavljanje protoka krvi kroz prethodno okludiranu koronarnu arteriju, što je prije moguće. Metoda izbora je urgentna PCI, kojom se transradikalnim ili transfemoralnim pristupom prikaže koronarni sliv te po eventualnim drugim intrakoronarnim intervencijama, postavi endovaskularna mrežica, odnosno potpornica. U istom se aktu intrakoronarno, uz eventualne druge manipulacije, primjenjuju i heparin i inhibitor glikoproteina IIb/IIIa, koji svaki na svoj način, kako će u tekstu koji slijedi biti pojašnjeno, moderiraju ED. Svoje mjesto u reperfuzijskoj terapiji ima i sistemska fibrinoliza (25).

Komplikacije STEMI u najširem smislu dijelimo na električke (npr. VT), mehaničke (npr. akutna ishemijska mitralna regurgitacija) i druge (np. epistenokardični perikarditis) (25).

Ishod STEMI je multifaktorijalan i individualan. Jedna od klasifikacija stratifikacije rizika u bolesnika sa STEMI je Killip – Kimball klasifikacija, kojom se obzirom na stupanj kardijalne kompenzacije može približno predvidjeti eventualan letalan ishod (26).

Govoreći o ED, tijekom akutnog koronarnog sindroma, a posebno STEMI, događa se popularno rečeno, poplava citokina i medijatora ED. Svi pokazatelji ED istraživani u ovoj studiji, ali i neki drugi poput interleukina, faktora tumorske nekroze, von Wiledenbrantovog faktora i mnoštva drugih znanstvenoj javnosti više ili manje poznatih adhezina i medijatora, su pojedinačno i skupno podosta istraživani, o čemu će biti više riječi u nastavku teksta.

1.3. ENDOTELNA DISFUNKCIJA I MARKERI

Endotelna disfunkcija (ED) je, pojednostavljeno rečeno, gubitak svih zaštitnih čimbenika endotela – antiagregacijskih, antitrombocitnih i antiinflamatornih, djelujući na proliferaciju, migraciju, invaziju, preživljavanje i permeabilnost. ED je dakle zajednički naziv za sve one promjene koje dovode do oštećenja zida krvnih žila. Ima vrlo veliku ulogu na mikrovaskularnoj razini, u bilo kojem organskom sustavu u zavidno velikom broju što infektivnih što neinfektivnih akutnih i kroničnih bolesti (27).

Endotel je tanašna mikroskopska intravaskularna struktura čija se zaštitna svojstva očituju aktivacijom citokina i drugih medijatora upale, u svrhu očuvanja integriteta krvnih žila, a čiju aktivnost ponajviše kompromitira upala. ED potiču i mehanička oštećenja, hemodinamski

disbalansi i neki lijekovi (28). Danas se vjeruje da su starenje i dijabetes (29,30) dva nezavisna čimbenika proendotelne disfunkcije, dok su pojmom kronične upale obuhvaćena sva druga stanja koja čine i potiču ED, što infektivna (zarazna bolest) što neinfektivna (hipertenzija, dislipidemija, pušenje (31-35). Individualni okidač potakne povećanu ekspresiju adhezijskih molekula, što pak dovodi do povećanog otpuštanja citokina, kemokina, faktora rasta i drugih medijatora upale koji potpomažu aktivaciju i migraciju polimorfonuklearnih stanica. Važni markeri i medijatori endotelne disfunkcije su adhezijske molekule i faktori rasta te drugi upalni faktori. Njihova je uloga tim važnija jer oni sudjeluju ne samo u lokalnom, nego i u sistemskom odgovoru na oštećenja (36-40).

U ovoj smo studiji istraživali sljedeće markere, odnosno medijatore ED: međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (ICAM-1), vaskularnu staničnu adhezijsku molekulu-1 (VCAM-1), selektin P- i E-, vaskularni endotelni čimbenik rasta (od eng. "Vascular endothelial growth factor", VEGF) te C-reaktivni protein (CRP). Svi navedeni su dokazano čimbenici ED, istraživani pojedinačno i skupno u kardiovaskularnim bolestima.

Danas je poznat doprinos endotelne disfunkcije patogenezi ateroskleroze. U formiranje aterosklerotskog plaka uključen je pozamašan broj stanica: trombociti, endotelne stanice, aktivirani monociti, makrofazi i glatke mišićne stanice (41,42). Makrofazi i T-limfociti su ključni u rastu i promjenama aterosklerotskog plaka, posredovano sekrecijom čimbenika rasta koji potiču proliferaciju glatkih mišićnih stanica i sekreciju ekstracelularnog matriksa, citokina poput interferona gama ili interleukina - 1, ali potiču i enzime koji razgrađuju ekstracelularni matriks, poput metaloproteinaza, što slabi fibrozni dio plaka (43-45).

Mnogi su autori uvidjeli pozitivnu korelaciju između endotelne disfunkcije i koronarne bolesti (46-50). Vjeruje se da je ED, samostalno, bez prisutne koronarne bolesti i bez dokazanog spazma koronarnih arterija, moguć uzrok pojava dvaju oblika akutnih koronarnih sindroma, nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (51). Mogući razlozi su zbog nedovoljne produkcije intrinzičnih vazodilatatora poput dušičnog oksida (21).

Neki su otišli korak dalje i istraživali koji to medijatori ED utječu na porast serumskih vrijednosti troponina T (52,53-62).

U novije je vrijeme termin mikrovaskularna koronarna disfunkcija (engl. "Microvascular coronary dysfunction", (MCD)) zaživio i kao klinički entitet. Riječ je o ishемiji i kliničkoj slici angine, većinom u žena, a definiran je trijadom stenokardije, pozitivnog nalaza ergometrije i koronarografijom dokazane odsutnosti opstrukcije koronarnih arterija (63).

Smatra se da postavljanje endovaskularne potpornice prolongira intravaskularnu upalnu aktivnost te neki autori svojim istraživanjima sugeriraju mogućnost veće uloge ED u „in-stent“ trombozama, neovisno o vrsti potpornice (52).

Proučavanjem tekstova iz dostupnih baza podataka, istraživanja povezanosti VT-a i ED provedena su u manjem obujmu i novijeg su datuma, većinom iz ovog stoljeća. Dominira laboratorijski pristupačan CRP koji ima i relativno rasvijetljenu ulogu u ED, naspram drugih serumskih pokazatelja ED.

Dio istraživanja je usmjeren i ka rasvijetljavanju eventualne uloge medijatora ED kao predskazatelja budućih kardiovaskularnih incidenata, kako u populaciji s registriranom KB, tako i u onih bez takvih incidenata u anamnezi (29,64). U tijeku je SIESTA studija (engl. "Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndrome") kojom bi se između brojnih markera ED, uključivo četiri istraživana i u ovom istraživanju (CRP, E-selektin, VCAM-1 i ICAM-1), pokušala odrediti prognostička vrijednost istraživanih upalnih pokazatelja u bolesnika s akutnim koronarnim sindromima mediteranskog podneblja (65). Pojedini su autori uočili i smanjenje ED higijensko-dijetetskim mjerama (izbjegavajući zasićene masne kiseline i povećanom konzumacijom nezasićenih te prestankom pušenja) i medikamentnom terapijom (ACE inhibitori, blokatori kalcijevih kanala, nitrati, eptifibatide, heparin, statini, amiodaron). Eventualna reverzibilnost jednom započetog procesa ED u ovom trenutku nije jednoglasno etabilirana (22,23,33,34,66-73).

Mnogi mehanizmi djelovanja pojedinih markera ED su zasad nedovoljno razumljivi te su potrebna daljnja istraživanja kojima bi se u potpunosti rasvijetlila uloga i način djelovanja pojedinih markera ED. U ovom je trenutku teško reći imaju li i kakvu kliničku vrijednost, ovdje istraživani medijatori i markeri ED, pri određivanju rizika za KVB, međutim sudeći prema publiciranim istraživanjima, kako će u daljnjem tekstu biti i navedeno, čini se da bi itekako mogli imati.

1.3.1. Međustanična adhezijska molekula -1 (ICAM-1) i vaskularna stanična adhezijska molekula -1 (VCAM-1)

Adhezijske molekule posreduju u interakciji stanica s ekstracelularnim matriksom, kao i s drugim stanicama. I za adhezijske molekule i za molekule ekstracelularnog matriksa dokazano je da su markeri endotelne disfunkcije te ih se kao takvima smatra uključenima u

patogenezu ateroskleroze, dok je histološkim pregledom aterosklerotskih plakova uočeno mnoštvo adhezina. Oni u kontekstu ateroskleroze imaju ulogu fiksatora i ljepljiva aterogenih, proinflammatoryh i protrombotičkih citokina i medijatora. Imunoglobulinska superobitelj proteina sadrži veliku podobitelj adhezijskih molekula, uključujući i međustaničnu adhezijsku molekulu ICAM-1 (engl. "Intracellular adhesion molecule-1", CD54). Na mjestu upale, proupalni citokini dovode do povećane ekspresije ICAM-1 na vaskularnom endotelu i aktivacije leukocitnih integrina, što za posljedicu ima adheziju leukocita za endotelne stanice i migraciju na mjesto upale (74,75). Ekspresiju vaskularne stanične adhezijske molekule-1 (engl. "Human vascular cell adhesion molecule-1", CD106) nalazimo na malim krvnim žilama nakon stimulacije endotelne stanice citokinima, a u bolesnika s koronarnom bolesti uočene su više vrijednosti VCAM-1 nego u onih s urednim epikardnim arterijama (76,77).

U dosadašnjim istraživanjima markera ED i KB, učestalo je ako ne i ponajbolje, istražen ICAM-1. U osoba s bazalno povišenim vrijednostima ICAM-1 uočen je dva puta veći rizik za KB, u odsutnosti drugih jatrogenih čimbenika za KB, čime je ovaj marker ED moguć pretkazatelj budućih ishemičnih incidenata te nije isključena mogućnost da ima kliničku vrijednost u određivanju kardiovaskularnog rizika i mortaliteta (78,79). Utvrđen je porast vrijednosti ICAM-1 unutar prvih 12-24 sata akutnog infarkta miokarda, te ga je stoga moguće koristiti i tijekom praćenja ishemije i koronarne reperfuzije (80). Utvrđeno je kako heparin, posebice niskomolekularni, snizuje vrijednost ICAM u AKS (81). Uočena je i povezanost viših vrijednosti ICAM-1 s pojavnošću reperfuzijskih aritmija (82), ali je uočena i manja povezanost navedenog medijatora ED s „in-stent“ trombozom (83,84).

Serumska koncentracija ovog markera ED je smanjena u onih osoba koje koriste inhibitore angiotenzin konvertaze (ACE inhibitori) i blokatore kalcijevih kanala (67).

VCAM-1 može biti samostalno povišen u zdravih osoba (85). Istraživanja su pokazala više vrijednosti VCAM-1 u STEMI nego u UA (86). No, on je i marker pušačkog staža u anamnezi. Uočene su povišene vrijednosti i ovog adhezina i E- selektina kako u aktivnih tako i u bivših pušača, a istraživanjima su dokazane povišene vrijednosti ovog medijatora ED u bolesnika s KB (34). Provedenim istraživanjima je utvrđena i moguća prediktivna vrijednost VCAM u KV zbivanjima (87). U bolesnika s povišenim VCAM i stabilnom KB utvrđen je veći rizik od budućih većih KV incidenata. Također, u bolesnika hospitaliziranih zbog AKS ikojeg oblika više vrijednosti ovog markera su se pokazale kao predskazatelj intrahospitalnih komplikacija AKS, uključivo i fatalni IM (88). Povišene vrijednosti VCAM-1 i CRP-a šest mjeseci nakon UA ili

NSTEMI su se također pokazale prediktivnima za nove KV incidente, uključivo i fatalni IM. (89). U bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i povišenim vrijednostima VCAM-1 također je utvrđen veći rizik od budućih većih KV incidenata (90).

Oba ova markera ED su povezana sa sveukupnim mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti (78,91-93).

1.3.2. P-selektin i E-selektin

Selektini P- i E- imaju ulogu u migraciji i kemotaksiji limfocita u tkivo i neutrofila u aterosklerotski tromb (94).

Ova dva parametra imaju ulogu u oštećenjima endotela u akutnoj infektivnoj upali, ali i u drugim kroničnim neinfektivnim stanjima, poput ateroskleroze (95). Nađen je u konstitutivnom obliku u preformiranom obliku u Wiebel-Palade tjelešcima u endotelnim stanicama te alfa-granulama trombocita. Važan je u aktivaciji T- i B- limfocita te mijeloidnih stanica za aktivirani endotel, kao i za adheziju trombocita, monocita i neutrofila gdje igra centralnu ulogu u nakupljanju neutrofila unutar tromba (61,96). Ekspresiju E-selektina (CD62E) nalazimo samo na endotelnim stanicama nakon aktivacije proupalnim citokinima (interleukin-1, faktor tumorske nekroze) ili endotoksinom (36).

Povišene vrijednosti P- selektina su prepoznate kao predskazatelj budućih koronarnih incidenata u žena, dok su bazalno povišene vrijednosti ovog medijatora ED uočene u muškaraca, međutim za sada bez klinički prediktivne vrijednosti (97,98).

Pojedini su autori uočili samostalno povišene vrijednosti E-selektina u bolesnika s koronarnom bolesti srca u odnosu na one s urednim epikardnim arterijama (91,97).

E-selektin je prepoznat i kao marker preboljelog IM te kao instrument praćenja post-AKS učinka ishemije i nekroze (84). Pri akutnom ishemičnom događaju nalaze se visoke vrijednosti ICAM-1, VCAM-1 te selektina P- i E-, koji svi ostaju povišeni tijekom slijedećih šest mjeseci, nakon kojih počinje povrat k bazalnim vrijednostima (61,94,98,99). Ukoliko je riječ o kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda, vrijednosti ICAM-1 i P- selektina ostaju povišene još oko 24 mjeseca po zahvatu (81,100). Između navedenih parametara za praćenje postinfarktne ED, najčešće je istraživani P – selektin. Utvrđeno je da njegovu serumsku koncentraciju ne smanjuje eptifibatide, tijekom urgentne PCI intrakoronarno primjenjivan

antitrombotik inhibitor glikoproteina IIb/IIIa, za razliku od heparina, što ga i čini relevantnim pokazateljem aktivnosti tinjajuće koronarne ED (101).

1.3.3. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF)

Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. "Vascular endothelial growth factor" (VEGF) je citokin koji stimulira angiogeni odgovor u svrhu revaskularizacije ishemičnih tkiva, a posreduje u brojnim funkcijama endotelnih stanica, uključujući proliferaciju, migraciju, invaziju, preživljavanje i permeabilnost (102). Povezanost ovog citokina i koronarne bolesti je do danas dosta istraživana. Tijekom formiranja intrakoronarnog tromba trombociti otpuštaju značajne koncentracije VEGF-a, a uočena je signifikatna pozitivna korelacija između serumskih vrijednosti VEGF-a i broja trombocita te veličine tromba u bolesnika sa STEMI infarktom miokarda (103). Zabilježene su više vrijednosti ove molekule u akutnim koronarnim zbivanjima nego u kroničnim ishemičnim stanjima te se vjeruje da je tome tako zbog nedovoljno razvijene kolateralne cirkulacije u akutnom incidentu (104). Utvrđeno je da heparin simultano povezuje VEGF i endotelne stanice, čime djeluje supresivno na ED i snižuje koncentraciju serumskog VEGF-a (71).

Neki su istraživači otišli čak tako daleko do direktnog ubrizgavanja VEGF-a na hipoksični lokus miokarda (105).

U tijeku su istraživanja o mogućoj povezanosti VEGF-a i kroničnog zatajenja srca (106).

1.3.4. C-reaktivni protein (CRP)

Povezanost C- reaktivnog proteina, upalnog reaktanta i pokazatelja ED, s kroničnom upalom-aterosklerozom i koronarnom bolesti je podosta istraživana, čemu u prilog ide i pristupačnost laboratorijske pretrage.

CRP je vodeći protein akutne faze upale i marker sistemskog upalnog odgovora, a u povišenim se koncentracijama nalazi i u nekim kroničnim stanjima, osim ateroskleroze, te se vjeruje da je ovaj protein, proizveden u jetri, i medijator u vaskularnim bolestima, potičući i prolongirajući upalnu komponentu aterosklerotske bolesti, a putem aktivacije pojedinih molekula endotelnih stanica (59,74).

Jedna od znanstvenih prekretnica jest i uočen pozitivan učinak statina na povišene vrijednosti CRP-a u bolesnika s hiperlipidemijom, tretiranih statinom, čime ih se smatra korisnim tvarima u primarnoj prevenciji koronarne bolesti u bolesnika s neznatno povišenim ili normalnim lipidogramom, ali s vrijednostima CRP-a iznad 3 mg/dL (107-108).

Tema je mnogih radova povezanost koncentracije CRP-a i ateroskleroze, te je uočena pozitivna korelacija između navedenog i prisutnosti i težine koronarne bolesti i rizika za pojavnost AKS. Međutim, autori ipak nisu suglasni na temu povezanosti KB i CRP-a (28,60,109-117) Zapažene su više koncentracije CRP-a u bolesnika s UA nego u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (118).

Utvrđena je povezanost amiodarona i CRP-a u bolesnika s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom i VT-om: utvrđeno je da amiodaron, antiaritmik III skupine, koji objedinjuje protuaritmogene mehanizme prve dvije skupine, ali i sam ima proaritmogeno djelovanje produžujući QT interval, potiče i podržava stvaranje monocitnih citokina i kemokina putem CRP-a (73).

Istražuje se i uloga i povezanost CRP-a kao medijatora ED s pojavnošću VT-a u bolesnika s KB. U prethodnom su tekstu spomenute dvije recentne multicentrične studije o povezanosti CRP-a i aktivacije ICD-a te o povezanosti CRP-a kao prediktivne determinatne kojom bi se ranije stratificirali bolesnici s preboljelim STEMI u kojih je indicirana implantacija ICD-a (11,18). Godine 2009. skupina autora je prepoznala vrijednost CRP-a (≥ 10 mg/dL) pri prijemu zbog akutnog STEMI infarkta miokarda, tretiranog urgentnom PCI, kao nezavisnu determinantu pojavnosti VT-a 48 sati od početka simptoma akutne koronarne hipoperfuzije (12).

CRP jest pokazatelj ED, no nejasno je i može li biti i predskazatelj eventualnih kardiovaskularnih incidenata (117), obzirom na heterogenost uzroka ED.

Ostaje nejasno je li povišena vrijednost CRP-a nezavisan čimbenik rizika ateroskleroze koronarnih i cerebralnih arterija te do sada još nije dokazan njegov direktan učinak na vaskularno oštećenje (109).

2. CILJEVI

Opći cilj istraživanja je ispitati povezanost ventrikulske tahikardije i endotelne disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću. Polazeći sa stajališta da je koronarna bolest vodeći uzrok pojave ventrikulske tahikardije, zanima nas da li i u kojoj mjeri pojedini markeri endotelne disfunkcije indirektno mogu biti povezani s pojavnošću VT-a kao posljedice koronarne bolesti. Također bismo željeli istražiti postoji li povezanost između pojavnosti pojedinih oblika VT-a kao posljedice koronarne bolesti s pojedinim markerima endotelne disfunkcije.

Ciljevi ovog istraživanja su slijedeći:

1. Ispitati da li i u kojoj mjeri postoji povezanost pojedinih markera endotelne disfunkcije s pojavnošću ventrikulske tahikardije kao posljedice koronarne bolesti.
2. Analizirati moguće razlike u čimbenicima endotelne disfunkcije u bolesnika koji imaju VT kao posljedicu koronarne bolesti u odnosu na one sa samom koronarnom bolešću bez do sada zabilježene VT.
3. Istražiti moguću povezanost između promjena u razini serumskih markera endotelne disfunkcije i pojavnosti pojedinih oblika ventrikulske tahikardije, u ispitanika s dokazanom koronarnom bolešću.

Svrha je ovog rada doprinos saznanjima o endotelnoj disfunkciji u kardiovaskularnim bolestima.

3. HIPOTEZE

U našem istraživanju smo pretpostavili da postoji povezanost između pojedinih markera ED-a i pojave ventrikulske tahikardije kao posljedice koronarne bolesti. Moguće su razlike između pojedinih markera ED-a i pojave pojedinih oblika VT-a kao posljedice koronarne bolesti te su moguće i razlike u pojedinim markerima ED-a u bolesnika s ventrikulskom tahikardijom i KB-om u odnosu na bolesnike sa samom KB bez zabilježene VT.

U planiranom istraživanju o povezanosti ventrikulske tahikardije i endotelne disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću postavljene su sljedeće ciljane hipoteze:

1. Serumske vrijednosti markera ED su u korelaciji s pojedinim oblicima VT-a u bolesnika s koronarnom bolešću.
2. Serumske vrijednosti markera ED više su u bolesnika s VT-om.

4. ISPITANICI I METODE

U studiju je uključeno ukupno 90 ispitanika, koji su grupirani u tri skupine:

1. 30 bolesnika sa zabilježenom VT kao posljedicom dokazane koronarne bolesti (VT+STEMI),
2. 30 bolesnika u kojih nije zabilježena VT no imaju dokazanu koronarnu bolest (STEMI),
3. Kontrolna skupina od 30 ispitanika koji nemaju koronarnu bolest niti ni VT.

Potpisom informiranog pristanka bolesnici su dali suglasnost na izvođenje svih potrebnih pretraga kao i anonimnu upotrebu svih rezultata, a svi su ispitanici bili hospitalizirani ili ambulantno pregledani u Zavodu za kardiovaskularne bolesti Interne klinike, Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ i to u vremenskom razdoblju od travnja 2010. do kraja lipnja 2011. godine.

U ovom se istraživanju termin koronarna bolest odnosi na akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) unutar prvih 48 sati po nastupu ishemije. U svih 60 bolesnika sa STEMI su uzorci krvi uzimani unutar prva 24 sata po dolasku u Internu kliniku.

4.1. BOLESNICI

Kriteriji za uključnje:

- elektrokardiografski dokumentiran STEMI i VT u bolesnika prve skupine,
- EKG-ski dokumentiran STEMI u bolesnika druge skupine,
- urgentna terapijska perkutana koronarna intervencija, u ovom istraživanju i s umetanjem potpornice u ciljnu leziju koronarne arterije, za bolesnike prve dvije skupine
- negativan nalaz ergometrije u bolesnika kontrolne skupine,
- oba spola u dobi do uključivo 75 godina,
- uredna razina serumskog kalija (K) i kreatinina (kreat),
- uredna razina magnezija (Mg) za bolesnike prve skupine,
- razina metildigoksina unutar terapijskih vrijednosti, za bolesnike prve skupine, ukoliko ga bolesnik koristi,
- glikemija u krvi (GUK) natašte 5.0-7.0 mmol/L (za bolesnike prve dvije skupine to je prvi mjereni GUK natašte u Koronarnoj jedinici, a za bolesnike kontrolne skupine to je slučajan nalaz GUK-a natašte),

- bolesnici bez ili s dobro reguliranom arterijskom hipertenzijom (HA) u smislu izmjerenih vrijednosti tlaka na obje ruke niže ili jednake 140/90 mmHg (za bolesnike prve dvije skupine to je prvi mjereni krvni tlak po dolasku u koronarnu jedinicu, a za bolesnike kontrolne skupine to je prvi mjereni tlak pred ergometriju),
- ejeleksijska frakcija lijevog ventrikla (EFLV) $\geq 35\%$, a ukoliko je takva uzrokom joj može biti ishemična ili hipertenzivna kardiomiopatija,
- za bolesnike prve skupine: da unatrag najmanje 14 dana pred vađenje krvi ili pojave VT-a nisu uzimali terapiju, ukoliko je koriste, čija je nuspojava prolongacija QT intervala (osim amiodarona, sotalola i propafenona).

Uključeni bolesnici mogu biti aktivni ili bivši pušači te nepušači.

U ovo su ispitivanje **uključeni bolesnici neovisno o:**

- lipidnom profilu,
- Killip Kimball klasifikaciji i eventualnoj pojavi drugih aritmija ili komplikacija tijekom akutne faze STEMI,
- vrijednosti korigiranog QT intervala računatog prema Bazzetovoj formuli, za prve dvije skupine.

Uključeni bolesnici mogu biti nosioci elektrostimulatora srca, implantabilnih kardioverter-defibrilatora ili uređaja za resinhronizacijsku terapiju (engl. „Cardiac resynchronization therapy“, CRT).

Bolesnici mogu imati preboljeli infarkt miokarda ili moždani udar, ali najmanje godinu dana ranije po uključanju u studiju.

Kriteriji za isključenje:

Bolesnici koju boluju od šećerne bolesti neće biti uključeni u ovo istraživanje. U tih je naime bolesnika uočena bazalna ED, a samim time i veća učestalost koronarne bolesti. Akutna pak hiperglikemija pri istodobnom akutnom koronarnom sindromu povećava morbiditet i mortalitet, bez obzira ima li bolesnik dijabetes ili ne (118).

Neće se uključiti ni bolesnici s kongenitalnim poremećajima poput aritmogene displazije desnog ventrikla, Brugada sindroma, sindroma dugog QT, ni bolesnici s idiopatskom ventrikulskom tahikardijom ili obiteljskom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Nisu uključivani niti bolesnici s malignim i zaraznim bolestima, kao niti bolesnici s drugim akutnim i/ ili kroničnim nezaraznim bolestima, osim ateroskleroze, arterijske hipertenzije te hiperlipidemije.

4.1.1. VT i STEMI

Ova skupina broji 30 bolesnika s ventrikulskom tahikardijom kao posljedicom dokazane koronarne bolesti. To su bolesnici a ventrikulskom tahikardijom koja se javila tijekom akutne faze STEMI, bilo perakutno, odnosno u ovom istraživanju prije uspostavljanja protoka kroz prethodno okludiranu koronarnu arteriju, bilo akutno, odnosno bolesnici u kojih se tijekom akutne faze STEMI, a nakon šest sati po koronarnoj reperfuziji, pojavi VT. U ovo istraživanje nisu uključene reperfuzijske VT, koje se u ovom istraživanju smatraju onim aritmijama koje se javljaju do šest sati nakon uspostavljanja koronarnog protoka.

Ovdje su zastupljeni bolesnici koji traže liječničku pomoć zbog kliničke slike akutnog koronarnog sindroma i koji imaju zabilježenu VT tijekom akutne faze infarkta.

Skupina je grupirana u četiri podskupine.

4.1.1.1. VT1 + STEMI

U ovoj je podskupini 12 bolesnika s perakutnom VT, odnosno VT koja se javila prije urgentne PCI.

4.1.1.2. VT2 + STEMI

U ovoj je podskupini 18 bolesnika s akutnom VT, odnosno VT koja se javila tijekom prva 24 sata po hospitalizaciji, a nakon šest sati po uspostavljanju protoka kroz prethodno okludiranu krvnu žilu.

4.1.1.3. VT3 + STEMI

U ovoj je podskupini 16 bolesnika u kojih je perakutno ili tijekom prva 24 sata po hospitalizaciji, a nakon šest sati po uspostavljanju protoka kroz prethodno okludiranu krvnu

žilu, zabilježena nepostojana VT. Nepostojanom VT se u ovom istraživanju smatra najmanje šest uzastopnih širokih QRS-a, ≥ 140 msek, bilo u slici bloka lijeve ili desne grane.

4.1.1.4. VT4 + STEMI

U ovoj je podskupini 14 bolesnika u kojih je perakutno ili tijekom prva 24 sata po hospitalizaciji, a nakon šest sati po uspostavljanju protoka kroz prethodno okludiranu krvnu žilu, zabilježena postojana VT. Postojanom VT se u ovom istraživanju smatra najmanje 10 uzastopnih širokih QRS-a, većih ili jednakih 140 msek, bilo u slici bloka lijeve ili desne grane.

4.1.2. STEMI

U skupini bolesnika bez dokumentirane VT, a s dokazanom koronarnom bolešću, je zastupljeno 30 bolesnika s akutnim STEMI infarktom miokarda, a koji traže liječničku pomoć zbog kliničke slike akutnog koronarnog sindroma i koji nemaju zabilježenu VT tijekom akutne faze infarkta.

4.2. KONTROLNA SKUPINA

Kontrolna skupina broji 30 ispitanika koji nemaju koronarnu bolest ni VT. Ovi su ispitanici pregledani u Internoj Klinici KBC „Sestre milosrdnice“. Uvjeti za uključenje bolesnika u kontrolnu skupinu su navedeni u prethodnom tekstu.

4.3. METODE

4.3.1. Anamneza i klinički pregled

Uzeta je kompletna anamneza i učinjen fizikalni pregled svih bolesnika. Zabilježena je tjelesna težina i visina te izračunat BMI (eng. "Body mass index", (BMI) (kg/m²)). Mjereni su arterijski tlakovi, u bolesnika prve i druge skupine digitalnim tlakomjerom, a u bolesnika treće skupine tlakomjerom sa živinim manometrom, a prikazani su kao sistolički i dijastolički. Pušački status bolesnika je izražen jedinicom „pack/yr“, odnosno brojem godina pušačkog

staža pri danom broju dnevno konzumiranih cigareta. Bilježeni su podaci o poznatoj liječenoj ili neliječenoj arterijskoj hipertenziji i hiperlipidemiji.

4.3.2. Laboratorijske pretrage

Svim ispitanicima je uzeto po pet mL venske krvi za laboratorijske pretrage, a krv je testirana u hematološkom i biokemijskom laboratoriju.

4.3.2.1. Hematološke pretrage

Od hematoloških pretraga smo se fokusirali na ukupan broj leukocita (L) ($10^9/L$).

4.3.2.2. Biokemijske pretrage

U krvi svih ispitanika su određeni C- reaktivni protein (CRP) (mg/L), kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), kalij (K) (mmol/L), GUK natašte (mmol/L), kolesterol (mmol/L), trigliceridi (mmol/L), LDL - čestice (lipoproteini male gustoće; engl. „Low density lipoprotein“ (LDL)), HDL - čestice (lipoproteini velike gustoće; engl. „High density lipoprotein“ (HDL)).

U bolesnika prve i druge skupine su uzete u obzir prve mjerene vrijednosti CRP-a pri prijemu. U bolesnika prve i druge skupine su određivane i notirane prva mjerena vrijednost troponina T (cTnT) ($\mu\text{g/L}$) i maksimalna vrijednost kreatinin fosfokinaze (CPK) (IJ/L).

U bolesnika prve skupine su određivane i vrijednosti serumskog magnezija (Mg) (mmol/L). Niti jedan uključeni ispitanik nije bio korisnik derivata digoksina te stoga serumske vrijednosti nisu ni određivane.

4.3.3. Analiza imunoloških parametara

Markeri endotelne disfunkcije određivani su u Odjelu za znanstvena istraživanja Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Svim ispitanicima određeni su u serumima solubilni markeri i medijatori endotelne disfunkcije, adhezijske molekule (sICAM-1, sVCAM-1), selektini (sP-selektin i sE-selektin) i

faktor rasta (VEGF) ELISA testovima prema uputama proizvođača (Quantikine TM, R&D Systems, Oxon, Velika Britanija).

Četrdeset dva uzorka seruma bolesnika prve i druge skupine su uzeta prije urgentne PCI, odnosno prije sistemske i intrakoronarne aplikacije heparina (koji dokazano snizuje tj. umiruje ED i medijatore). Preostalih 18 seruma je u ovom istraživanju uzeto tijekom akutne faze STEMI, prvih 24 sata po učinjenoj PCI, a nakon šest sati po koronarnoj reperfuziji.

4.3.4. Aparaturne pretrage

U svih je bolesnika snimljen elektrokardiogram.

U bolesnika prve skupine je izračunat korigirani QT interval prema Bezzetovoj formuli (msek).

U bolesnika treće skupine je učinjena ergometrija. To je aparaturna neinvazivna metoda koja sa 68% senzitivnosti i 70% specifičnosti utvrđuje postojanje eventualne koronarne bolesti u bolesnika u kojih je indicirana (119). Drugi aparaturni dijagnostički, kako invazivni tako i neinvazivni postupci u ove skupine ispitanika nisu učinjeni.

U bolesnika prve dvije skupine je učinjena koronarografija, ehokardiografija i bili su monitorirani telemetrijom tijekom prvih 24 sata po otvaranju koronarne arterije.

Koronarografija je dijagnostički „zlatni standard“ za utvrđivanje koronarne bolesti kojom se u ispitanika prve dvije skupine u ovom istraživanju djelovalo na ciljnu leziju odgovornu za nastanak infarkta. Riječ je o invazivnom dijagnostičko - kurativnom postupku pristanak za izvođenje kojeg bolesnici standardno potpisuju, pa tako i u ovom istraživanju, u jednom primjerku koji ostaje u povijesti bolesti bolesnika.

4.3.5. Statistička obrada

Rezultati statističke analize su prikazani tablično i grafički. Opisane su distribucije mjerenih obilježja na uobičajen način. Raspodjele kvantitativnih obilježja testirana su na normalnost Kolmogorov Smirnovljevim testom. Za testiranje razlika između ispitivanih skupinama primijenjeni su neparametrijski testovi Kruskal – Wallis ili Mann – Whitney.

Za analizu povezanosti ispitivanih varijabli izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije.

4.4. ETIČKI STANDARDI

Poštovane su etičke norme i hrvatski zakoni, kao i međunarodne konvencije. Suglasnost za istraživanje dobivena je Etičkog povjerenstva KBC-a „Sestre milosrdnice“ te od Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Bolesnici su uključeni u istraživanje nakon što su potpisali informirani pristanak.

5. REZULTATI

5.1. DOBNA I SPOLNA STRUKTURA ISPITANIKA

U tablicama 1. i 2. su prikazane dobna i spolna struktura svih ispitanika analiziranih u ovoj studiji.

Tablica 1. Spolna struktura ispitanika uključenih u studiju

			SPOL		Ukupno
			Muški	Ženski	
Grupa	KONTROLA	N	25	5	30
		% Grupa	83,3%	16,7%	100,0%
	STEMI	N	25	5	30
		% Grupa	83,3%	16,7%	100,0%
	VT+STEMI	N	27	3	30
		% Grupa	90,0%	10,0%	100,0%
Ukupno		N	77	13	90
		% Grupa	85,6%	14,4%	100,0%

Ukupno je u ovu studiju uključeno 85,6% muškaraca i 14,4% žena, što pokazuje da se gotovo šest puta više muškaraca u ispitivanom razdoblju pojavilo s VT i/ili STEMI. Isti postotak muškaraca (83,3%) i žena (16,7%) analiziran je u kontrolnoj skupini i skupini sa STEMI, dok je postotak žena s VT još niži (10,0%) u odnosu na postotak muškaraca, ali razlika prema ostale dvije ispitivane skupine nije statistički značajna (Fisher $\chi^2=0,57$, $p=0,353$).

Tablica 2. Dobna struktura ispitanika uključenih u studiju

GODINE						
Grupa	SPOL	N	Prosjek	S.D.	Min.	Max.
KONTROLA	Muški	25	57,92	7,094	43	70
	Ženski	5	49,20	11,345	38	62
	Ukupno	30	56,47	8,386	38	70
STEMI	Muški	25	61,16	10,566	39	76
	Ženski	5	70,60	7,829	59	77
	Ukupno	30	62,73	10,661	39	77
VT+STEMI	Muški	27	59,44	11,564	37	76
	Ženski	3	70,33	5,132	66	76
	Ukupno	30	60,53	11,521	37	76
Ukupno	Muški	77	59,51	9,931	37	76
	Ženski	13	62,31	13,567	38	77
	Ukupno	90	59,91	10,489	37	77

Analizom dobne strukture (tablica 2.) uočavamo da se u našoj studiji muškarci sa STEMI ili STEMI i VT javljaju u dobi od oko šezdeset godina, dok su žene s istom simptomatologijom bile desetak godina starije i javljale su se u dobi od oko 70 godina. Suprotno tomu, u kontrolnoj skupini, gdje su se javljali bolesnici s hipertenzijom ili nespecifičnim stenokardijama, ali bez STEMI i/ili VT-a, žene su nešto mlađe od muškaraca.

5.2. KLINIČKE I LABORATORIJSKE ZNAČAJKE ISPITANIKA

5.2.1. Kliničke značajke VT i STEMI

U ovoj skupini je istraživano 30 bolesnika koji su tijekom akutne faze STEMI infarkta imali i VT. Dvanaest bolesnika je imalo perakutnu VT te je grupirano u podskupinu VT1 dok je 18 bolesnika imalo VT tijekom prvih 48 sati infarkta, odnosno VT se javila više od šest sati nakon PCI reperfuzije, a do kraja vremenskog perioda koji označava akutnu fazu AIM, što je u ovom istraživanju prva 24 sata po prijemu, te su svrstani u podskupinu VT2. Šesnaest bolesnika je imalo nepostojanu formu VT-a, bilo perakutno ili akutno, te su grupirani u podskupinu VT3. Konačno, 14 bolesnika je imalo postojanu VT, bilo perakutno ili akutno, te su grupirani u podskupinu VT4.

Bolesnicima s perakutnom VT su uzorci krvi uzimani neposredno pred urgentnu PCI, kao i čitavoj STEMI skupini, dok je u slučaju pojave VT-a nakon PCI krv uzimana unutar 60 minuta po pojavi aritmogenog incidenta. Nepostojanom VT smo u ovom istraživanju podrazumijevali pojavu od najmanje šest uzastopnih širokih QRS kompleksa, a postojanom VT pojavu najmanje 10 uzastopnih širokih QRS kompleksa.

Ukupno je bilo pet VT u slici RBBB: jednom perakutna nepostojana, jednom perakutna u slici kardiorespiratornog aresta, a akutno su se javile tri puta: jednom je elektrokardiovertirana u općoj anesteziji zbog hemodinamske deterioracije, jednom je tretirana amiodaronom zbog RBBB i bidirekcijske VT, a jednom se javila akutno, bez hemodinamski značajnijih posljedica.

Ukupno sedam bolesnika se perakutno prezentiralo kardiorespiratornim arestom.

Bila su ukupno dva letalna ishoda, oba u bolesnika s postojanom hemodinamski kompromitirajućom RBBB VT.

Dva bolesnika su elektrokardiovertirana u općoj anesteziji.

Ukupno 15 bolesnika je tretirano amiodaronom.

Četiri bolesnika su bila Killip Kimball IV status. Jedan bolesnik je bio Killip Kimball III status.

U dva bolesnika su postavljeni privremeni elektrostimulatori zbog AV bloka III stupnja. Jedan bolesnik je imao tranzitorni kompletni AV blok koji je uspješno tretiran atropinom. Jedan bolesnik je imao akutni paroksizam fibrilacije atrijske, uspješno medikamentno konvertiran amiodaronom.

Ciljna lezija STEMI infarkta je bila 15 puta lijeva silazna koronarna arterija (LAD), 11 puta desna koronarna arterija DKA i četiri puta arterija cirkumfleksa (ACx).

Sedam bolesnika je imalo dvožilnu, a njih petero trožilnu koronarnu bolest.

Tri bolesnika su imala akutnu mitralnu regurgitaciju (MR) 2. angio- stupnja, a jedan bolesnik je imao MR 4. angio – stupnja.

Tri bolesnika su imala ishemičnu kardiomiopatiju, a jedan ishemično- hipertenzivnu. Drugi bolesnici su imali početnu do blagu hipertenzivnu bolest srca.

Tri bolesnika su ranije preboljeli infarkt miokarda, a sadašnja ciljna lezija nije bila u ranije postavljenoj potpornici.

Devet bolesnika liječi arterijsku hipertenziju, a njih sedam je do trenutka uključanja u studiju mjerilo u nekoliko navrata povišene vrijednosti arterijskog tlaka, ali nije liječilo.

Šestero bolesnika je znalo da boluju od hiperlipidemije, od kojih je samo jedan koristio terapiju. Drugi nisu znali da boluju od ovog metaboličkog poremećaja.

Jedan bolesnik neredovito liječi ranije poznate paroksizme fibrilacije atrijske malom dozom betablokatora.

Ukupno 18 bolesnika su pušači.

Bile su ukupno dvije rane „in-stent“ tromboze tijekom ove hospitalizacije, a u prethodno postavljenoj potpornici tijekom urgentne PCI.

Po jedan bolesnik je prebolio moždani udar, ima stenozu karotidne arterije, obje karotidne arterije, arterijsku insuficijenciju žila nogu I. stupnja po Fontaine-u, a jedan bolesnik ima stenozu desne renalne arterije.

5.2.1.1. Kliničke značajke VT1 + STEMI

Dvanaest bolesnika iz VT i STEMI skupine se prezentiralo perakutnom VT, odnosno u ovom istraživanju VT koja se javila prije urgentne PCI.

Od ukupno tri nepostojane VT u ovoj podskupini, dva bolesnika su imala nepostojanu VT u slici LBBB (jedan je imao salvu od 8 QRSa zaredom, drugi repetitivne salve te je tretiran amiodaronom per os), a jedan u slici RBBB (bolesnik nepušač sa salvom od 6 QRS zaredom).

Jedan bolesnik se prezentirao monomorfnom LBBB VT konvertiranom amiodaronom. Taj je bolesnik već ranije prebolio jedan IM i nepušač je.

Ukupno sedam bolesnika se prezentiralo perakutnim kardiorespiratornim arestom odnosno iznenadnom srčanom smrću: jednom VT u slici bloka lijeve grane, jednom u slici bloka desne grane, jednom s degeneriranom formom VT-a, odnosno TdP, a preostalih pet bolesnika se prezentiralo polimorfnom perakutnom VT. Navedenih posljednjih šest bolesnika je u nastavku tjeka događaja razvilo ventrikulsku fibrilaciju. Svih tih sedam bolesnika su pušači.

U ovoj podskupini je bio jedan letalan ishod, precipitiran tzv. električnom olujom, što je bio i bolesnik koji se inicijalno prezentirao VT-om u slici bloka desne grane.

Dva bolesnika su imala VT u slici bloka desne grane: bolesnik s nepostojanom VT i bolesnik s električnom olujom.

Ukupno 11 bolesnika je tretirano amiodaronom.

Najčešća ciljna (engl."culprit") lezija je bila u LAD koje je zastupljena šest puta (četiri bolesnika s polimorfnom VT, jedan bolesnik s elektrokardiovertiranom hemodinamski nestabilnom VT te jedan bolesnik s repetitivnim LBBB salvama). Slijedi je DKA zastupljena četiri puta (jedan bolesnik s nepostojanom RBBB VT, bolesnik s amiodaronom konvertiranom VT, bolesnik s TdP i jedan bolesnik s polimorfnom VT) te ACx dva puta (po jedan bolesnik s nepostojanom LBBB VT i polimorfnom VT).

Po dva bolesnika su imala dvožilnu (jednom nepostojana LBBB VT, jednom polimorfna VT) i trožilnu koronarnu bolest (jednom TdP, jednom polimorfna VT), a niti jedan bolesnik ove grupe VT-a nije imao signifikantnu stenozu debila koronarnog stabla.

Dva bolesnika su pri prijemu imala Killip Kimball IV. status (bolesnik s postojanom VT u slici RBBB i bolesnik s polimorfnom VT i trožilnom koronarnom bolesti), od kojih je posljednjem postavljen i privremeni elektrostimulator zbog kasnijeg AV bloka III stupnja.

Dva bolesnika su imala akutnu ishemičnu MR drugog angio-stupnja (jedan bolesnik s nepostojanom LBBB VT i dvožilnom koronarnom bolesti te jedan bolesnik s polimorfnom VT i trožilnom koronarnom bolesti), a po jedan bolesnik je imao ishemičnu (nepostojana LBBB VT i dvožilna koronarna bolest) i ishemično-hipertenzivnu kardiomiopatiju (medikamentno konvertirana VT). Drugi bolesnici su imali graničnu do blagu hipertenzivnu bolest srca.

Četiri bolesnika su imala liječenu arterijsku hipertenziju (jednom nepostojana LBBB VT i jednom medikamentno konvertirana VT – oboje male doze ramiprila, prvi navedeni neredovito, te dva puta polimorfna VT), od koji su dva bolesnika bili korisnici male doze betablokatora (oba polimorfna VT - jedan redovito 1.25 mg bisoprolola, drugi isto, ali neredovito).

Dva bolesnika su imala poznatu neliječenu hiperlipidemiju (bolesnik sa salvama nepostojane LBBB VT i bolesnik s amiodaronom konvertiranom VT). Drugi bolesnici ove skupine nisu znali za hiperlipidemiju.

Tri ispitanika su nepušači: dva koja su se prezentirala s nepostojanom VT (salve LBBB VT i nepostojana RBBB VT) i jedan u kojeg je VT medikamentno konvertirana. Preostalih 9 bolesnika imalo signifikantan pušački staž.

Jedan bolesnik ima anamnezu paroksizama fibrilacije atrijske, a od terapije je neredovito uzimao malu dozu betablokatora u smislu 1.25 mg bisoprolola, zbog arterijske hipertenzije i paroksizama FA (polimorfna VT s dvožilnom koronarnom bolesti).

Jedan bolesnik je imao hemodinamski značajnu stenozu karotidne arterije (TdP i trožilna bolest).

Jedan bolesnik je prebolio raniji moždani udar i infarkt miokarda, a sadašnja ciljna lezija nije bila "in-stent" tromboza ni stenozna prethodno postavljene endovaskularne mrežice (medikamentno konvertirana VT).

Dva bolesnika su tijekom hospitalizacije zbog STEMI imali ranu „in-stent“ trombozu: jedan unutar 24 sata, što je bolesnik s nepostojanom RBBB VT te jedan bolesnik s polimorfnom VT i trožilnom koronarnom bolesti u kojeg je do tromboze došlo šesti dan po urgentnoj PCI.

5.2.1.2. Kliničke značajke VT2 + STEMI

18 bolesnika je imalo VT tijekom akutne faze STEMI, šest sati nakon PCI, a unutar 24 sata po prijemu.

Jedan je bolesnik elektrokardiovertiran u općoj anesteziji zbog hemodinamski kompromitirajuće monomorfne RBBB VT, što je ujedno i jedini bolesnik ove podskupine, s u nastavku hospitalizacije, letalnim ishodom u slici kardiogenog šoka.

Četiri bolesnika su tretirana amiodaronom: elektrokardiovertirani bolesnik, bidirekcijska VT, bolesnik s učestalim postojanim epizodama LBBB VT koji je jedini od ukupno 30 VT bolesnika postao nositeljem ICD-a te kardiopulmonalno dekompenzirani bolesnik Killip Kimball III statusa koji je imao učestale salve nepostojane LBBB VT.

Petnaest bolesnika je imalo VT u slici bloka lijeve grane, jedan bolesnik je imao RBBB VT (18 kontrakcija širokog QRS-a), a jedan je imao naizmjenice LBBB i RBBB VT (10 uzastopnih QRS-a RBBB morfologije, potom po 16 uzastopnih QRS-a po tipu LBBB i RBBB) te već spomenuti elektrokardiovertirani bolesnik Killip IV statusa zbog hemodinamski nestabilne RBBB VT.

VT se u ovoj skupini javljala 10 do 20 sati po PCI, od čega je njih 13 imalo nepostojanu VT s do 10 uzastopnih QRS kompleksa. Preostalih pet bolesnika je imalo monomorfnu VT s

najmanje 15 do 20 uzastopnih kontrakcija, od čega je dvoje tretirano antiaritmikom III skupine, amiodaronom (bolesnik s bidirekcijskom VT i bolesnik s tri epizode od 16 uzastopnih širokih QRS-a LBBB morfologije). Jedan je bolesnik, kako je već rečeno, bio elektrokardiovertiran u općoj anesteziji.

Dva bolesnika su bila Killip Kimball IV statusa (elektrokardiovertirani bolesnik i bolesnik s nepostojanom LBBB VT od 10 uzastopnih QRS-a), a jednom je, u tijeku hospitalizacije, postavljen privremeni elektrostimulator zbog totalnog AV bloka (elektrokardiovertirani bolesnik)

Jedan bolesnik je imao Killip Kimball III status, što je bolesnik sa salvama nepostojane LBBB VT (šest QRS-a zaredom).

Jedan bolesnik je akutnoj fazi STEMI imao paroksizam fibrilacije atrija (šest LBBB QRS-a zaredom) uspješno konvertiran amiodaronom.

Jedan bolesnik je imao tranzitorni totalni AV blok (nepostojana LBBB VT od 10 QRS-a) koji je dobro reagirao na atropin.

Dva su bolesnika imala akutnu ishemičnu MR, jedan 4. angio- stupnja (bolesnik u kardiogenom šoku s nepostojanom LBBB VT) te jedan 2. angio – stupnja (bolesnik s nepostojanom 10 LBBB QRS-a).

Dva bolesnika su imala ishemičnu kardiomiopatiju (elektrokardiovertiran bolesnik i Killip III bolesnik sa salvama nepostojane LBBB VT). Drugi bolesnici su imali početnu ili blagu hipertenzivnu bolest srca.

Pet ispitanika je imalo dvožilnu (dva bolesnika su imala 10 LBBB QRS-a, bolesnik sa salvama LBBB VT-a Killip III statusa i bolesnik s osam LBBB QRS-a), a tri trožilnu koronarnu bolest (bidirekcijska VT, bolesnik s osam LBBB QRS-a i bolesnik sa šest LBBB QRS-a).

Najčešća ciljna lezija je bila u LAD, devet puta (ciljna lezija bolesnika s bidirekcijskom VT, elektrokardiovertiranog bolesnika s postojanom RBBB VT, jednom u bolesnika s postojanom LBBB VT te u šest bolesnika s nepostojanom LBBB VT). Sedam puta je ciljna lezija bila DKA (bolesnik s postojanom RBBB VT, bolesnik s učestalim postojanom post PCI LBBB VT te pet bolesnika s nepostojanom LBBB VT), a slijedi je ACx koja je zastupljena dva puta (dva bolesnika s nepostojanom LBBB VT). Niti jedan bolesnik nije imao signifikatnu koronarnu bolest debla.

U ovoj podskupini su dva bolesnika s preboljelim infarktomiokarda (elektrokardiovertirani bolesnik i bolesnik s bidirekcijskom VT), u kojih sada nije došlo do "in-stent" restenoze ni

tromboze. Jedan bolesnik je prebolio moždani udar (bolesnik s 10 LBBB QRS-a), jedan bolesnik ima arterijsku insuficijenciju žila nogu prvog stupnja prema Fontaine-u i ima stenozu obje karotidne arterije (18 RBBB QRS kompleksa) dok jedan ispitanik imao stenozu desne renalne arterije (bolesnik s osam LBBB QRS-a).

Pet bolesnika iz ove skupine liječi arterijsku hipertenziju (troje ramiprilom - elektrokonvertirani bolesnik, bolesnik sa salvama LBBB VT-a, bolesnik s 10 LBBB QRS-a, dvoje malim dozama betablokatora 1.25 mg bisoprolola – bolesnik s bidirekcijskom VT i bolesnik s osam LBBB QRS-a), a sedmero ih je u jednom navratu do sada mjerilo povišene vrijednosti arterijskog tlaka, no ne koriste terapiju.

Četvero bolesnika zna da ima hiperlipidemiju, od kojih samo jedan koristi terapiju (bidirekcijska VT i postojana RBBB VT), preostala trojica ne uzimaju terapiju (jedan bolesnik s 10 LBBB QRS-a, tri bolesnika s osam LBBB QRS-a). Drugi nisu do sada znali da boluju od ovog metaboličkog poremećaja.

Devetero bolesnika su pušači (bolesnik s 18 RBBB QRS-a, bolesnik s repetitivnim postojanim LBBB VT, tri bolesnika s po 10 LBBB QRS-a i tri bolesnika s po osam LBBB QRS-a).

Jedan je bolesnik kasnije postao nositeljem kardioverter - defibrilatora (postojana repetitivna momorfna VT u slici bloka lijeve grane, u akutnoj fazi tretiran amiodaronom parenteralno).

Bolesniku s bidirekcijskom VT i trožilnom koronarnom bolesti je pri prijemu učinjena intervencija na ciljnoj leziji LAD, ali je tijekom hospitalizacije, zbog stenokardija i postojane VT, učinjena intervencija i na DKA.

5.2.1.3. Kliničke značajke VT3 + STEMI

U ovoj je podskupini ukupno 16 bolesnika koji su tijekom akutne faze STEMI infarkta miokarda imali nepostojanu VT.

Bilo je ukupno 15 LBBB VT.

Bile su tri perakutne nepostojane VT: jedan bolesnik je imao salvu od osam LBBB QRSa zaredom, drugi repetitivne LBBB salve te je tretiran amiodaronom per os kao i bolesnik s repetitivnim salvama perakutne nepostojane RBBB VT (njih dvoje su ujedno i jedini bolesnici ove podskupine koji su tretirani amiodaronom).

Trinaest bolesnika je imalo VT tijekom akutne faze STEMI, šest sati nakon PCI, u prosjeku 10-20 sati po PCI, a unutar 24 sata po prijemu.

Jedan bolesnik je bio Killip Kimball IV status (bolesnik s nepostojanom LBBB VT od 10 uzastopnih QRS-a), a jedan bolesnik je imao Killip III status, što je bolesnik sa salvama nepostojane LBBB VT (učestalo po šest QRS-a zaredom).

Jedan bolesnik je akutnoj fazi IM imao paroksizam fibrilacije atrijske (šest LBBB QRS-a zaredom) uspješno konvertiran amiodaronom.

Jedan bolesnik je imao tranzitorni kompletni AV blok (nepostojana LBBB VT od 10 QRS-a) koji je dobro reagirao na atropin.

Tri su bolesnika imala ishemičnu mitralnu insuficijenciju (engl. „mitral regurgitation“), jedan 4. angio- stupnja (bolesnik u kardiogenom šoku s nepostojanom LBBB VT) te dva bolesnika s MR 2. angio – stupnja (bolesnik s nepostojanom 10 LBBB QRS-a i bolesnik s perakutnom nepostojanom VT od osam uzastopnih LBBB QRS kompleksa).

Dva su bolesnika imala ishemičnu kardiomiopatiju (Killip III bolesnik s repetitivnim salvama LBBB VT-a, perakutna nepostojana LBBB VT i dvožilna koronarna bolest).

Petero ispitanika je imalo dvožilnu (nepostojana perakutna LBBB VT, dva bolesnika su imala 10 LBBB QRS-a, bolesnik sa salvama LBBB VT-a Killip III statusa i bolesnik s osam LBBB QRS-a), a dva trožilnu koronarnu bolest (bolesnik s osam LBBB QRS-a i bolesnik sa šest LBBB QRS-a).

Najčešća ciljna lezija je bila u LAD, koje je zastupljena sedam puta (bolesnik s perakutnim salvama nepostojane LBBB VT i šest bolesnika s nepostojanim LBBB VT). Slijedi je DKA koja je zastupljena šest puta (bolesnik s perakutnom nepostojanom RBBB VT te pet bolesnika s nepostojanom LBBB VT) te Acx koja je zastupljena tri puta (bolesnik s perakutnom nepostojanom LBBB VT te dva bolesnika s nepostojanom LBBB VT). Niti jedan bolesnik nije imao signifikantnu koronarnu bolest debla.

Jedan bolesnik je prebolio moždani udar (bolesnik s 10 LBBB QRS-a), jedan bolesnik ima Fontaine I arterijsku insuficijenciju žila nogu i ima stenozu obje karotidne arterije (18 RBBB QRS kompleksa) dok je jedan ispitanik imao stenozu desne renalne arterije (bolesnik s osam LBBB QRS-a).

Petero bolesnika iz ove skupine liječi arterijsku hipertenziju (sve nepostojane LBBB VT, troje s ramiprilom, jedan bolesnik s malom dozom bisoprolola od 1.25 mg), a petero ih je u jednom navratu do sada mjerilo povišene vrijednosti arterijskog tlaka, no ne koriste terapiju.

Četvero bolesnika zna da ima hiperlipidemiju, no niti jedan ne koristi terapiju (jedan bolesnik s perakutnim salvama LBBB VT te tri bolesnika s LBBB QRS-a).

Osmero bolesnika su pušači (bolesnik perakutnom RBBB VT te sedam bolesnika s LBBB VT).

Jedan bolesnik je tijekom hospitalizacije zbog STEMI imao ranu „in-stent“ trombozu unutar 24 sata, što je bolesnik s nepostojanom RBBB VT.

5.2.1.4. Kliničke značajke VT4 + STEMI

Ukupno 14 bolesnika se prezentiralo postojanom VT.

Devetero bolesnika se prezentiralo perakutnom VT, a petero bolesnika s postojanom VT unutar akutne faze STEMI, a nakon šest sati po PCI.

Jedan bolesnik se prezentirao monomorfnom LBBB VT konvertiranom amiodaronom. Taj je bolesnik već ranije prebolio jedan IM i nepušač je.

Ukupno sedam bolesnika se prezentiralo iznenadnom srčanom smrću: jednom u slici bloka desne grane, jednom s degeneriranom formom VT-a, odnosno TdP, a preostalih pet bolesnika se prezentiralo polimorfnom perakutnom VT. Navedenih posljednjih šest bolesnika je u nastavku tijekom događaja razvilo ventrikulsku fibrilaciju.

U ovoj podskupini su bila dva fatalna ishoda, oba bolesnika su imala RBBB VT. Jedan bolesnik se inicijalno prezentirao perakutnom RBBB VT koja je potom prešla u polimorfnu VT. Drugi je bolesnik je bio Kilip IV status, prebolio je jedan IM i imao ishemičnu kardiomiopatiju, a tijekom hospitalizacije je elektrokardiovertiran zbog hemodinamski nestabilne VT .

Ukupno 13 bolesnika ove podskupine je tretirano amiodaronom.

Najčešća ciljna (engl."culprit") lezija je bila u LAD, koje je zastupljena osam puta (bolesnik s RBBB VT, tri bolesnika s polimorfnom VT, jedan bolesnik s elektrokardiovertiranom hemodinamski nestabilnom perakutnom VT, bolesnik u kardiogenom šoku elektrokardiovertiran zbog RBBB VT, bolesnik s višezilnom koronarnom bolesti i bidirekcijskom VT te jedan bolesnik s postojanom LBBB VT po PCI). Slijedi je DKA zastupljena pet puta (perakutno: bolesnik s amiodaronom konvertiranom VT, bolesnik s TdP, jedan bolesnik s polimorfnom VT te po jedan bolesnik s RBBB i LBBB VT tijekom akutne faze STEMI). Arterija cirkumfleksa (ACx) je zastupljena jednom - polimorfna VT.

Jedan bolesnik je imao dvožilnu (polimorfna VT) i a njih troje trožilnu koronarnu bolest (jednom TdP, jednom polimorfna VT, bidirekcijska VT) a niti jedan bolesnik ove grupe VT-a nije imao signifikantnu stenozu debla koronarnog stabla.

Tri bolesnika su po prijemu imala Killip Kimball IV. status (dvije polimorfne perakutne VT, jedna RBBB VT tijekom akutne faze), od kojih je dvama postavljen privremeni elektrostimulator zbog kasnijeg AV bloka III stupnja.

Jedan bolesnik je imao ishemičnu mitralnu insuficijenciju drugog angio- stupnja (bolesnik s polimorfnom VT i trožilnom koronarnom bolesti)

Jedan bolesnik je imao akutnu ishemičnu kardiomiopatiju (akutna RBBB VT elektrokardiovertirana). Jedan bolesnik je imao ishemičnu i hipertenzivnu kardiomiopatiju (medikamentno konvertirana VT). Drugi bolesnici su imali graničnu do blagu hipertenzivnu bolest srca.

Četiri bolesnika su imala liječenu arterijsku hipertenziju (medikamentno konvertirana perakutna VT i akutna bidirekcijska VT– oboje male doze ramiprila, dvoje je neredovito koristilo najmanju dozu bisoprolola od 1.25 mg). Dva bolesnika su u jednom navratu ranije mjerili hipertenzivne vrijednosti arterijskog tlaka, no ne uzimaju terapiju (akutna LBBB VT; perakutna polimorfna VT)

Jedan bolesnik ima poznatu neliječenu hiperlipidemiju (bolesnik s amiodaronom konvertiranom VT). Jedan bolesnik liječi hiperlipidemiju (bidirekcijska VT). Drugi bolesnici ove skupine nisu znali za hiperlipidemiju.

Desetero bolesnika su pušači: dva s akutnom VT i osmero s polimorfnom perakutnom VT.

Jedan bolesnik ima anamnezu paroksizama fibrilacije atriya, a od terapije je uzimao malu dozu betablokatora u smislu 1.25 mg bisoprolola neredovito, u svrhu liječenja arterijske hipertenzije. (polimorfna VT s dvožilnom koronarnom bolesti).

Jedan bolesnik je imao hemodinamski značajnu stenozu karotidne arterije (TdP i trožilna bolest).

Jedan bolesnik je prebolio raniji moždani udar i infarkt miokarda, a sadašnja ciljna lezija nije bila "in-stent" stenozna prethodno postavljene endovaskularne mrežice (medikamentno konvertirana VT).

Jedan bolesnik je tijekom hospitalizacije zbog STEMI imao ranu „in-stent“ trombozu: bolesnik s polimorfnom VT i trožilnom koronarnom bolesti u kojeg je do tromboze došlo šesti dan po urgentnoj PCI.

5.2.2. Kliničke značajke STEMI

U ovoj je skupini 30 ispitanika s akutnim STEMI infarktom miokarda bez VT-a.

Njih dvoje se prezentiralo u Killip Kimball IV statusu od kojih je u jednog postavljen privremeni elektrostimulator zbog kompletnog AV bloka.

Dva bolesnika su se prezentirala Killip III statusom.

Dva bolesnika su tijekom akutne faze imala paroksizme fibrilacije atrijske, od koji se jedan spontano konvertirao, a drugi medikamentno uz amiodaron.

Jedan ispitanik je imao tranzitorni AV blok Mobitz II, sa spontanom rezolucijom.

Deset bolesnika je imalo dvožilnu, a dva bolesnika trožilnu koronarnu bolest.

Najčešća ciljna lezija je bila u DKA, koje je zastupljena 12 puta. Slijedi je LAD koja je zastupljena 10 puta i ACx koja je zastupljena osam puta. Jedan bolesnik je imao 70%-tnu stenozu debla.

Dva bolesnika imaju ishemični kardiomiopatiju, a jedan hipertenzivnu s dilatiranom ascendentnom aortom. Drugi bolesnici su imali početnu ili blagu hipertenzivnu bolest srca.

U ovoj skupini ispitanika nije bilo akutnih mitralnih regurgitacija.

Sedam bolesnika iz ove skupine liječi arterijsku hipertenziju, a pet ih je u jednom navratu do sada mjerilo povišene vrijednosti arterijskog tlaka, no ne koristi terapiju.

Četiri bolesnika liječe dislipidemiju, a troje ih zna da ima taj metabolički poremećaj, no ne liječe. Drugi bolesnici nisu ranije znali da boluju od hiperlipidemije.

Tri bolesnika liječe paroksizme fibrilacije atrijske, jedan blokatorom kalcijevih kanala, drugi betablokatorom, treći amiodaronom. Jedan bolesnik ima permanentnu fibrilaciju atrijsku koju liječi blokatorom kalcijevih kanala.

četrnaest ispitanika su pušači.

Dva bolesnika su preboljela infarkt miokarda, a sadašnja ciljna lezija nije "in-stent" restenoza.

Jedan bolesnik ima stenozu ilijačne arterije.

U ovoj skupini nije bilo fatalnih ishoda.

5.2.3. Kliničke značajke kontrolne skupine

Kontrolna skupina broji 30 bolesnika koji nemaju koronarnu bolest niti VT. Ovi su bolesnici pregledani u Internoj Klinici KBC „SM“. Bolesnici su pregledavani i bila im je indicirana ergometrija zbog arterijske hipertenzije i/ili nespecifičnih bolova u prsima.

U svih 30 bolesnika je učinjena ergometrija koja je bila negativna na koronarnu bolest, odnosno nije bilo patoloških promjena ST- segmenta. Tijekom testiranja nije bilo niti ventrikulskih poremećaja provođenja u smislu ikogjeg oblika VT-a. Nije bilo hipertenzivnih reakcija.

Ukupno 13 bolesnika zna da ima i liječi arterijsku hipertenziju, njih osam s ramiprilom, četiri s fiksnom kombinacijom ramiprila i hidrokloriazida te po jedan bolesnik koji koristi blokator kalcijevih kanala i betablokator.

Ukupno 11 bolesnika zna da ima i liječi hiperlipidemiju.

Dvadesetorica bolesnika su pušači.

Niti jedan bolesnik nije prebolio STEMI niti je imao moždani udar. Za eventualne druge bolesti kardiovaskularnog sustava, osim navedenih, bolesnici nisu znali.

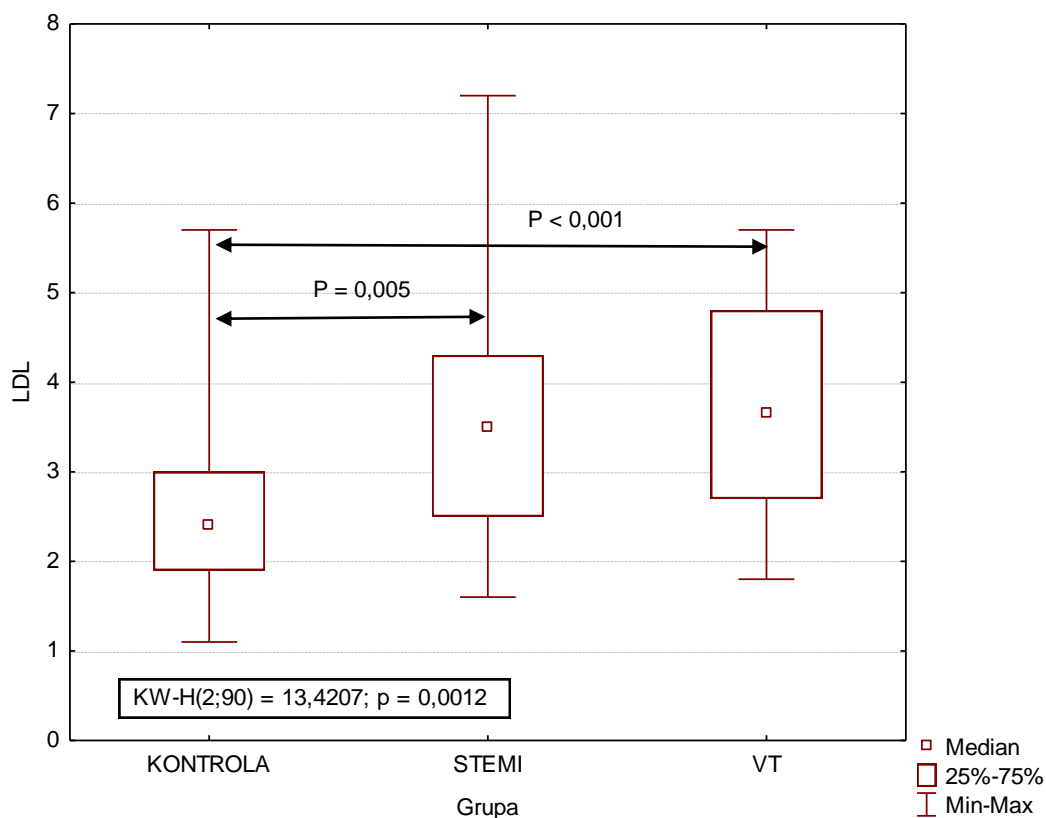
5.2.4. Laboratorijske i aparaturne značajke ispitivanih skupina

Statistička analiza najznačajnijih rizičnih čimbenika kardiovaskularnih bolesti u naših ispitanika sa STEMI, STEMI + VT i kontrolnoj skupini prikazana je u tablici 3. i slikama 1.-3.

Tablica 3. Rizični faktori za razvoj kardiovaskularnih bolesti analizirani u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolne skupine

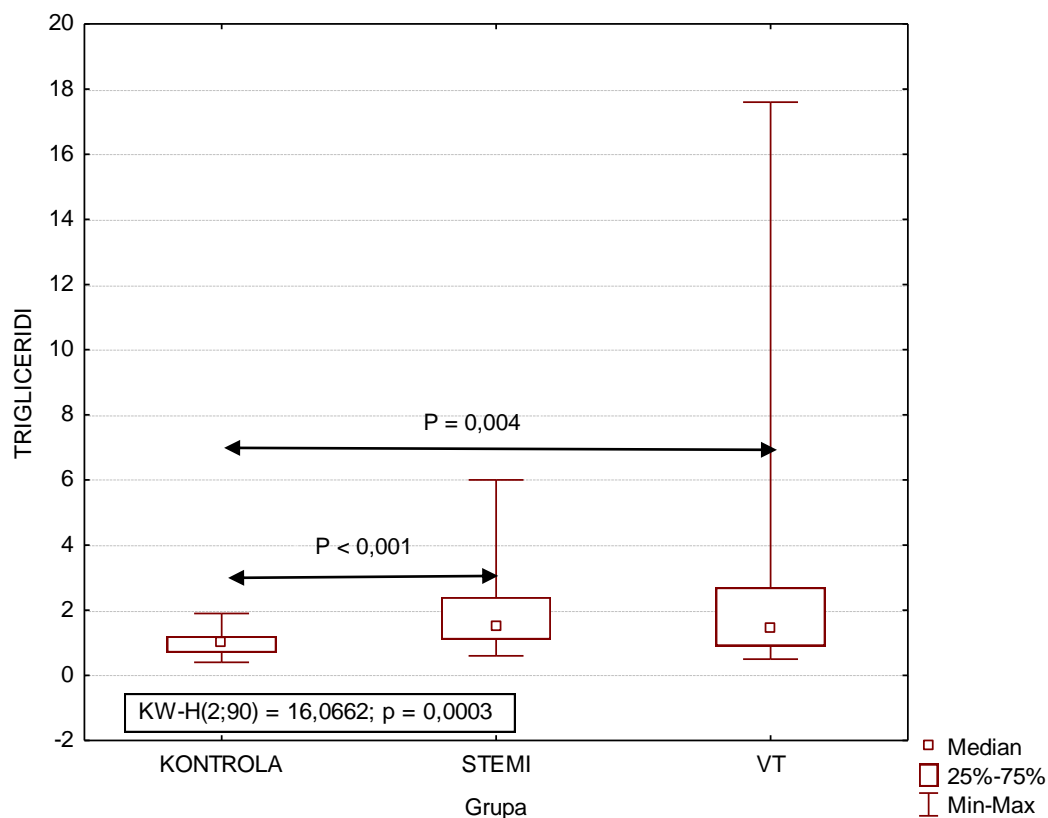
Varijabla	N	Medijan	Q1	Q2	Mini.	Max.	Kruskal Wallis Test	
HDL	KONTROLA	30	1,200	1,000	1,400	,600	2,000	$\chi^2=3,702$ df=2 P=0,157
	STEMI	30	1,000	0,900	1,225	,900	1,600	
	VT+STEMI	30	1,100	0,900	1,300	,600	1,500	
LDL	KONTROLA	30	2,400	1,900	3,000	1,100	5,700	$\chi^2=13,421$ df=2 P<0,001
	STEMI	30	3,500	2,450	4,350	1,600	7,200	
	VT+STEMI	30	3,650	2,700	4,800	1,800	5,700	
PUŠENJE	KONTROLA	20	20,00	15,00	20,00	5,000	30,000	$\chi^2=29,046$ df=2 P<0,001
	STEMI	13	40,00	30,00	49,00	20,000	63,000	
	VT+STEMI	16	40,00	30,00	43,75	15	70	
KOL	KONTROLA	30	5,000	4,100	5,700	3,500	8,900	$\chi^2=2,952$ df=2 P=0,229
	STEMI	30	5,250	4,175	6,450	3,000	9,200	
	VT+STEMI	30	5,400	4,800	6,875	2,800	19,100	
TRIGLIC	KONTROLA	30	1,000	0,700	1,200	0,400	1,900	$\chi^2=16,066$ df=2 P<0,001
	STEMI	30	1,500	1,100	2,550	0,600	6,000	
	VT + STEMI	30	1,450	0,875	2,700	0,500	17,600	

Analizom više parametara koji predstavljaju rizične čimbenike obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti ili su njihovi mogući pokazatelji našli smo da između ispitivanih skupina postoje statistički značajne razlike u razinama: LDL-a ($p<0,001$) i triglicerida ($p<0,001$). Također je jasno pokazana statistička razlike među ispitivanim skupinama u odnosu na pušački staž i ukupni broj popušanih cigareta ($p<0,001$).



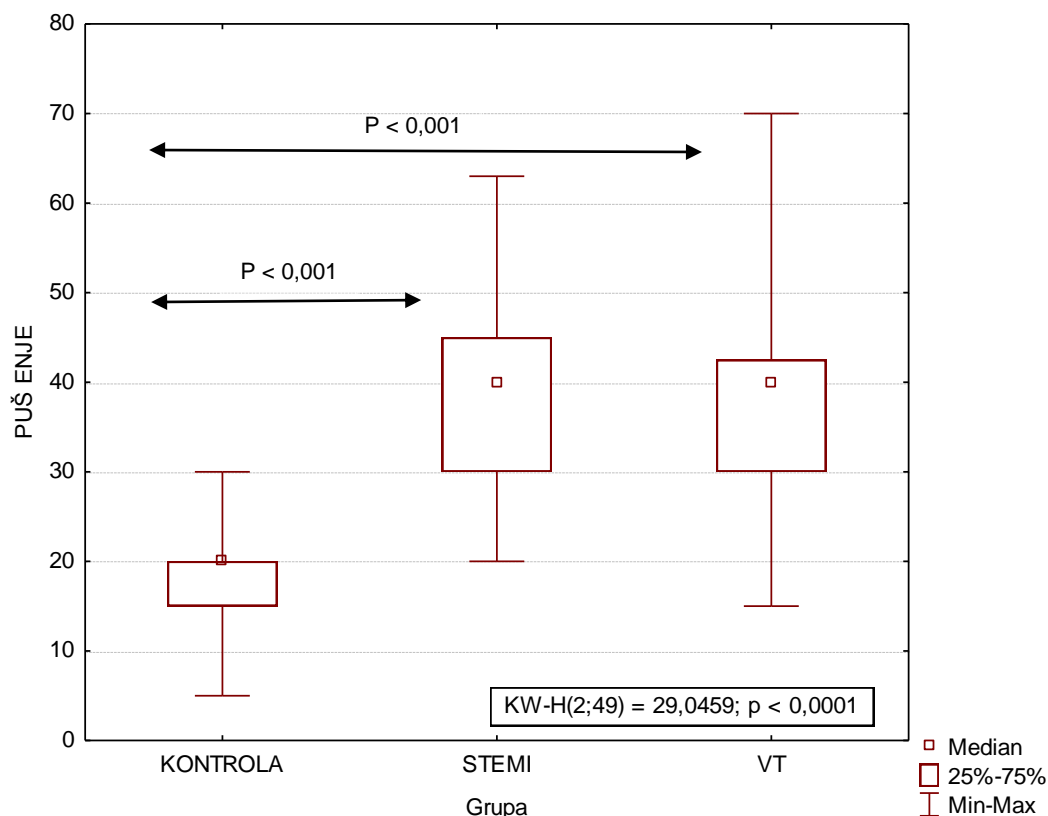
Slika 1. Razine LDL-a u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

Na slici 1. su pokazane razlike između ispitivanih skupina u odnosu na razinu LDL-a. Koristeći Mann-Whitney test pokazali smo da postoji statistički značajna razlika kako između ispitanika iz kontrolne skupine i ispitanika sa STEMI ($p = 0,005$), tako i s ispitanicima s VT+STEMI ($p < 0,001$). Iako su vrijednosti LDL nešto više u bolesnika koji imaju VT i STEMI, ne postoji značajna razlika između njih i onih koji imaju samo STEMI.



Slika 2. Razine triglicerida u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

Na slici 2. su pokazane razlike između ispitivanih skupina u odnosu na razinu triglicerida, te su pokazani slični rezultati kao u prethodnom parametru. Koristeći Mann-Whitney test pokazali smo da postoji statistički značajna razlika kako između ispitanika iz kontrolne skupine i ispitanika sa STEMI ($p < 0,001$), tako i s ispitanicima s VT+STEMI ($p = 0,004$). Ne postoji međutim značajna razlika između bolesnika sa STEMI i onih koji imaju STEMI i VT.



Slika 3. Analiza pušačkog staža (izražena kao pack/year) u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

Slika 3. pokazuje razlike između ispitivanih skupina u odnosu na pušački staž, te su pokazani slični rezultati kao u prethodnom parametru. Koristeći Mann-Whitney test pokazali smo da postoji statistički značajna razlika kako između ispitanika iz kontrolne skupine i ispitanika sa STEMI ($p < 0,001$), tako i s ispitanicima s VT+STEMI ($p < 0,001$). Ni ovdje ne postoji značajna razlika između bolesnika sa STEMI i onih koji imaju STEMI i VT.

Tablica 4. Vrijednosti kreatinin fosfokinaze i srčanog troponina u bolesnika sa STEMI i VT+STEMI

Varijabla	Grupa	N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
maks. CPK	STEMI	30	3143	1442	4450	307	7096	Z=0,510
	VT+STEMI	30	2642,5	1041	4586	114	9412	P=0,612
cTnT	STEMI	30	0,077	0,032	1,686	0,007	8,100	Z=0,237
	VT+STEMI	30	0,074	0,028	1,313	0,007	8,100	P=0,813

U tablici 4. su prikazane maksimalne vrijednosti CPK te vrijednosti srčanog troponina u bolesnika sa STEMI i VT+STEMI. Nema značajne razlike u ovim parametrima između analiziranih skupina. Međutim, najviša izmjerena vrijednost CPK je bila u VT+STEMI skupini.

Tablica 5. Klinički i laboratorijski parametri u ispitanika sa STEMI i/ili VT u odnosu na kontrolnu skupinu

Varijabla	Grupa	N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Kruskal Wallis Test
BMI	KONTROLA	30	30,2	27,9	32,2	21,3	37,1	$\chi^2=19,259$ df=2 P<0,001
	STEMI	30	26,0	24,5	28,4	19,1	33,9	
	VT+STEMI	30	26,9	25,0	28,5	23,1	35,3	
RR sis.	KONTROLA	30	130,0	120,0	135,0	100	140	$\chi^2=9,591$ df=2 P=0,008
	STEMI	30	120,0	110,0	140,0	80	170	
	VT+STEMI	30	107,5	80,0	128,8	70	180	
RR dij.	KONTROLA	30	80,0	75,0	90,0	60	90	$\chi^2=6,123$ df=2 P=0,047
	STEMI	30	80,0	60,0	80,0	50	100	
	VT+STEMI	30	75,0	60,0	80,0	40	100	
KALIJ	KONTROLA	30	3,9	3,6	4,1	3,1	4,7	$\chi^2=1,003$ df=2 P=0,606
	STEMI	30	3,8	3,6	4,2	3,2	4,9	
	VT+STEMI	30	3,8	3,6	4,0	2,9	4,7	
KREAT	KONTROLA	30	90,0	84,0	97,0	66	105	$\chi^2=8,192$ df=2 P=0,017
	STEMI	30	93,5	80,8	102,0	72	120	
	VT+STEMI	30	101,5	86,8	108,3	71	120	
GUK	KONTROLA	30	6,0	5,2	6,4	4,6	7,1	$\chi^2=5,677$ df=2 P=0,058
	STEMI	30	6,3	5,7	6,9	4,2	8,0	
	VT+STEMI	30	6,7	5,8	7,0	1,2	7,0	
L	KONTROLA	30	6,0	5,4	7,1	4	10	$\chi^2=42,308$ df=2 P<0,001
	STEMI	30	9,5	8,0	13,0	6	15	
	VT+STEMI	30	10,0	9,0	13,3	6	20	
GODINE	KONTROLA	30	58,0	51,0	63,0	38	70	$\chi^2=5,769$ df=2 P=0,056
	STEMI	30	64,0	57,5	73,0	39	77	
	VT+STEMI	30	58,5	53,8	70,0	37	76	
Mg	KONTROLA	0				.	.	n.t.
	STEMI	30	0,86	0,81	0,95	,80	,97	
	VT+STEMI	30	0,83	0,79	0,89	,67	,97	
cQT	KONTROLA	0				.	.	n.t.
	STEMI	30	0,319	0,266	0,352	,251	,360	
	VT+STEMI	30	0,312	0,278	0,341	,251	,367	
ECHO	KONTROLA	0				.	.	n.t.
	STEMI	30	50,00%	45,00%	55,00%	35,00%	65,00%	
	VT+STEMI	30	50,00%	41,50%	55,00%	35,00%	65,00%	

n.t. – nije testirano

U tablici 5. pokazali smo razlike između ispitivanih skupina za nekoliko različitih kliničkih i laboratorijskih parametara. Postoje značajne razlike u BMI između kontrolne skupine u odnosu na skupinu sa STEMI (*Mann-Whitney test*, $p<0,001$) kao i u odnosu na VT+STEMI VT (*Mann-Whitney test*, $p<0,001$). Sistolički krvni tlak je bio značajno niži u bolesnika s VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu (*Mann-Whitney test*, $p=0,003$), kao i u bolesnika koji imaju samo STEMI (*Mann-Whitney test*, $p=0,040$). Značajno niži dijastolički krvni tlak je zabilježen i u bolesnika s VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu (*Mann-Whitney test*,

P=0,038) te bolesnika koji imaju samo STEMI (*Mann-Whitney test*, $p=0,037$). Vrijednosti kreatinina su bile značajno više u skupini bolesnika s VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu (*Mann-Whitney test*, $p=0,004$), dok je broj leukocita bio značajno viši i u skupini sa STEMI (*Mann-Whitney test*, $p<0,001$) i u skupini s VT+STEMI (*Mann-Whitney test*, $p<0,001$) u odnosu na kontrolnu skupinu.

Tablica 6. Klinički i laboratorijski parametri u ispitanika s VT-1 i VT-2

Varijabla	Grupa	N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
BMI	VT-1	12	27,8	25,6	30,2	23,5	32,3	Z=1,547
	VT-2	18	26,1	24,7	27,6	23,1	35,3	P=0,124
RR sis.	VT-1	12	80,0	70,0	118,8	70	170	Z=2,435
	VT-2	18	115,0	100,0	140,0	80	180	P=0,019
RR dij.	VT-1	12	67,5	51,3	90,0	40	90	Z=0,644
	VT-2	18	75,0	60,0	80,0	50	100	P=0,520
KALIJ	VT-1	12	3,7	3,5	4,1	2,9	4,5	Z=0,370
	VT-2	18	3,8	3,6	4,0	3,2	4,7	P=0,391
KREAT	VT-1	12	106,5	94,0	108,8	71	116	Z=1,378
	VT-2	18	94,5	84,8	107,3	75	120	P=0,168
GUK	VT-1	12	5,8	5,5	6,7	1,2	7,0	Z=2,112
	VT-2	18	6,9	6,1	7,0	5,0	7,0	P=0,035
L	VT-1	12	10,0	8,3	13,5	7	18	Z=0,192
	VT-2	18	10,0	9,0	13,5	6	20	P=0,848
GODINE	VT-1	12	54,0	60,0	71,8	37	75	Z=0,106
	VT-2	18	58,5	52,5	70,8	39	76	P=0,916
Mg	VT-1	12	0,79	0,78	0,88	,67	,97	Z=1,783
	VT-2	18	0,85	0,81	9,01	,78	,97	P=0,075
cQT	VT-1	12	0,279	0,269	0,319	,262	,357	Z=2,440
	VT-2	18	0,329	0,310	0,351	,251	,367	P=0,015
ECHO	VT-1	12	52,50%	40,50%	55,00%	55,00%	65,00%	Z=0,646
	VT-2	18	50,00%	43,75%	51,25%	35,00%	65,00%	P=0,518

Tablica 7. Klinički i laboratorijski parametri u ispitanika s VT-3 i VT-4

Varijabla	Grupa	N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
BMI	VT-3	16	25,9	24,7	27,7	23,1	35,3	Z=1,977 P=0,048
	VT-4	14	27,6	26,2	30,1	23,5	32,3	
RR sis.	VT-3	16	120,0	100,0	140,0	80	180	Z=2,805 P=0,005
	VT-4	14	80,0	70,0	110,0	70	170	
RR dij.	VT-3	16	77,5	60,0	87,5	50	100	Z=1,297 P=0,195
	VT-4	14	60,0	60,0	80,0	40	90	
KALIJ	VT-3	16	3,8	3,6	4,1	3,5	4,7	Z=1,510 P=0,131
	VT-4	14	3,7	3,5	4,0	2,9	4,4	
KREAT	VT-3	16	95,0	86,3	106,0	75	114	Z=1,145 P=0,252
	VT-4	14	106,5	86,0	110,3	71	120	
GUK	VT-3	16	6,9	6,1	7,0	5,2	7,0	Z=1,904 P=0,057
	VT-4	14	6,0	5,3	6,9	1,2	7,0	
L	VT-3	16	10,0	9,0	11,8	6	20	Z=0,942 P=0,346
	VT-4	14	11,5	8,8	15,0	7	18	
GODINE	VT-3	16	61,0	56,0	75,3	39	76	Z=1,479 P=0,139
	VT-4	14	55,0	50,8	68,0	37	75	
Mg	VT-3	16	0,84	0,80	0,90	,74	,97	Z=1,167 P=0,243
	VT-4	14	0,80	0,78	0,89	,67	,97	
cQT	VT-3	16	0,341	0,310	0,357	,290	,367	Z=3,274 P=0,001
	VT-4	14	0,278	0,269	0,316	,251	,351	
ECHO	VT-3	16	50,00%	41,25%	50,00%	35,00%	65,00%	Z=0,931 P=0,352
	VT-4	14	52,50%	41,50%	55,00%	35,00%	65,00%	

U tablicama 6. i 7. su prikazane razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima u podskupinama VT1 i VT2 te VT3 i VT4.

Bolesnici s VT1 su imali značajno niže vrijednosti sistoličkog tlaka (*Mann-Whitney test*, $p=0,019$), GUK-a (*Mann-Whitney test*, $p=0,035$) i cQT (*Mann-Whitney test*, $p=0,015$) u odnosu na bolesnike s VT2 (Tablica 6.).

Bolesnici s VT3 su imali značajno niže vrijednosti BMI (*Mann-Whitney test*, $p=0,048$), i cQT (*Mann-Whitney test*, $p=0,001$) u odnosu na bolesnike s VT4, dok je sistolički krvni tlak bio značajno niži u bolesnika s VT4 (*Mann-Whitney test*, $p=0,005$) u odnosu na bolesnike s VT3 (Tablica 7.).

Najmanja vrijednost EFLV je zabilježena u bolesnika grupe VT2 i VT4.

Tablica 8. Analiza rizičnih čimbenika i pokazatelja razvoja kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s VT1 i VT2

Varijabla		N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
maxCPK	VT 1	12	3693,00	642,00	5246,75	114,00	9412,00	Z=0,423
	VT 2	18	2572,50	1254,75	3480,00	188,00	7642,00	P=0,672
HDL	VT 1	12	1,050	0,900	1,325	,700	1,400	Z=0,406
	VT 2	18	1,150	0,850	1,300	,600	1,500	P=0,685
LDL	VT 1	12	3,450	2,775	4,375	1,800	5,700	Z=0,318
	VT 2	18	4,000	2,700	5,125	2,000	5,700	P=0,750
Kolesterol	VT 1	12	5,300	4,850	6,150	2,800	7,300	Z=0,445
	VT 2	18	5,700	4,650	7,100	3,500	19,100	P=0,656
Trigliceridi	VT 1	12	1,050	0,725	2,325	0,600	3,200	Z=1,038
	VT 2	18	1,650	1,075	2,775	0,500	17,600	P=0,299
Pušenje	VT 1	9	40,00	37,50	47,50	30,000	70,000	Z=1,410
	VT 2	7	30,00	30,00	45,00	15,000	70,000	P=0,159
cTnT	VT 1	12	0,050	0,026	1,687	0,007	3,970	Z=0,508
	VT 2	18	0,081	0,032	1,312	0,007	8,100	P=0,611

U tablici 8. analizirani su važni čimbenici i pokazatelji razvoja kardiovaskularnih bolesti između bolesnika s VT1 i VT2. Nisu nađene značajne razlike između bolesnika s VT1 i VT2 po nijednom analiziranom čimbeniku. Zanimljivo je ipak istaknuti da je medijan vrijednosti CPK bio puno viši kod bolesnika s VT1 nego s VT2 iako ne postoji statistička razlika. Pušački status izražen u pack/year, je bio viši u skupini VT1.

Tablica 9. Analiza rizičnih čimbenika i pokazatelja razvoja kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s VT3 i VT4

Varijabla		N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
maxCPK	VT 3	16	2134,00	892,50	4434,75	188,00	7642,00	Z=0,582
	VT 4	14	3352,50	960,50	5213,50	114,00	9412,00	P=0,561
HDL	VT 3	16	1,100	0,900	1,275	0,600	1,400	Z=0,734
	VT 4	14	1,100	0,875	1,400	0,700	1,500	P=0,463
LDL	VT 3	16	3,500	2,700	4,825	2,000	5,600	Z=0,563
	VT 4	14	3,650	2,925	4,975	1,800	5,700	P=0,574
Kolesterol	VT 3	16	5,450	4,350	7,025	3,500	19,100	Z=0,291
	VT 4	14	1,100	0,875	2,175	0,500	3,200	P=0,771
Trigliceridi	VT 3	16	1,850	0,850	2,925	0,500	17,600	Z=1,124
	VT 4	14	1,100	0,875	2,175	0,500	3,200	P=0,261
Pušenje	VT 3	7	30,00	30,00	35,00	15,00	70,00	Z=2,114 P=0,034
	VT 4	9	40,00	40,00	50,00	30,00	70,00	
cTnT	VT 3	16	0,081	0,031	1,058	0,008	8,100	Z=0,291
	VT 4	14	0,050	0,029	2,100	0,007	3,970	P=0,771

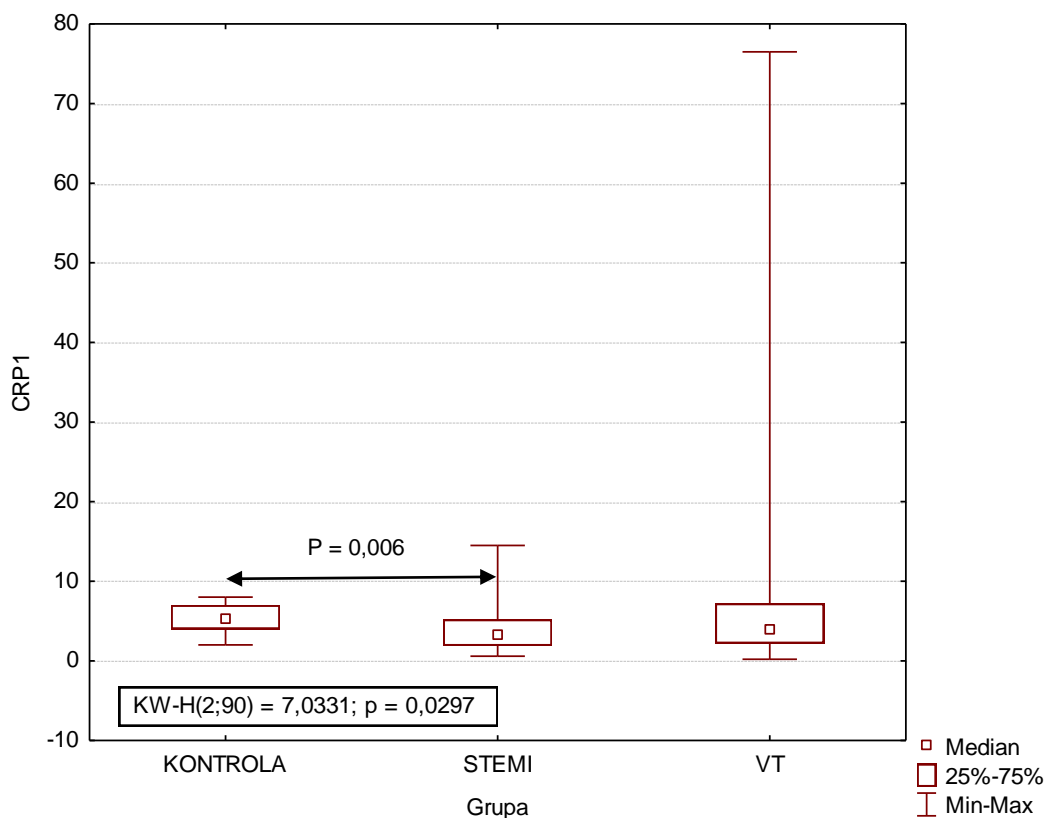
U tablici 9. analizirani su važni čimbenici i pokazatelji razvoja kardiovaskularnih bolesti između bolesnika s VT3 i VT4. Statistički značajne razlike između bolesnika s VT3 i VT4 su nađene jedino u odnosu na pušenje. I između ove dvije skupine postoji razlika u medijanu vrijednosti CPK koji je bio puno viši kod bolesnika s VT4 nego s VT3 iako ne postoji statistička razlika. Također su vrijednosti kolesterola gotovo pet puta više u skupini VT3 u odnosu na skupinu VT4.

5.3. MARKERI ENDOTELNE DISFUNKCIJE U ISPITIVANIH SKUPINA

Tablica 10. Deskriptivna statistika markera endotelne disfunkcije u ispitanika iz kontrolne skupine, te bolesnika sa STEMI i VT-om

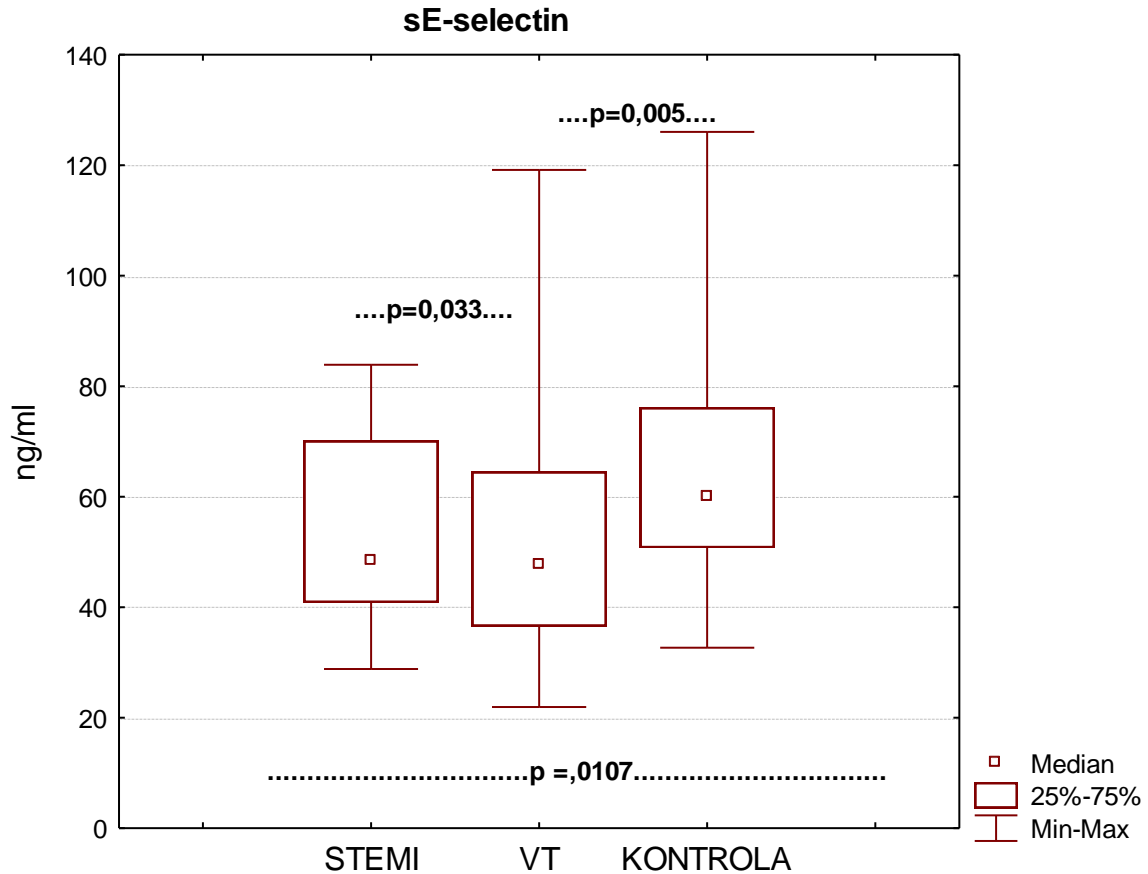
Varijabla		N	Medijan	Min.	Maks.	Q1	Q2	Kruskal Wallis Test
ng sE-selektin	KONTROLA	30	60,217	32,688	126,030	50,754	76,133	$\chi^2=9,069$ df=2 P=0,017
	STEMI	30	48,603	28,816	83,876	40,861	70,111	
	VT+STEMI	30	47,743	21,934	119,148	36,559	64,519	
ng sICAM-1	KONTROLA	30	192,001	138,528	255,679	173,334	219,175	$\chi^2=0,507$ df=2 P=0,776
	STEMI	30	185,219	130,888	252,283	164,845	205,593	
	VT+STEMI	30	180,974	120,701	348,211	169,089	222,571	
ng sVCAM-1	KONTROLA	30	525,318	183,296	1046,242	435,867	614,769	$\chi^2=7,122$ df=2 P=0,028
	STEMI	30	714,745	293,796	1419,835	509,532	830,506	
	VT+STEMI	30	604,246	246,439	1514,548	420,080	977,838	
ng sP-selektin	KONTROLA	30	83,267	50,673	109,808	72,092	92,114	$\chi^2=2,061$ df=2 P=0,357
	STEMI	30	86,992	59,987	148,455	80,008	98,633	
	VT+STEMI	30	80,939	32,980	146,127	66,039	96,305	
pg VEGF	KONTROLA	30	320,326	120,610	688,028	215,801	432,316	$\chi^2=4,607$ df=2 P=0,099
	STEMI	30	195,270	0,0000	639,499	83,279	352,056	
	VT+STEMI	30	303,527	0,0000	1632,481	187,804	389,387	
CRP	KONTROLA	30	5,100	4,000	7,000	2,000	8,000	$\chi^2=7,030$ df=2 P=0,030
	STEMI	30	3,150	1,775	5,250	0,600	14,500	
	VT + STEMI	30	3,750	2,175	7,400	0,200	76,500	

Analizom šest markera endotelne disfunkcije, našli smo da između ispitivanih skupina postoje statistički značajne razlike u razinama tri ispitivana markera: sE-selektina ($p=0,017$), sVCAM-1 ($p=0,028$) i CRP-a ($p=0,030$) (tablica 10.).



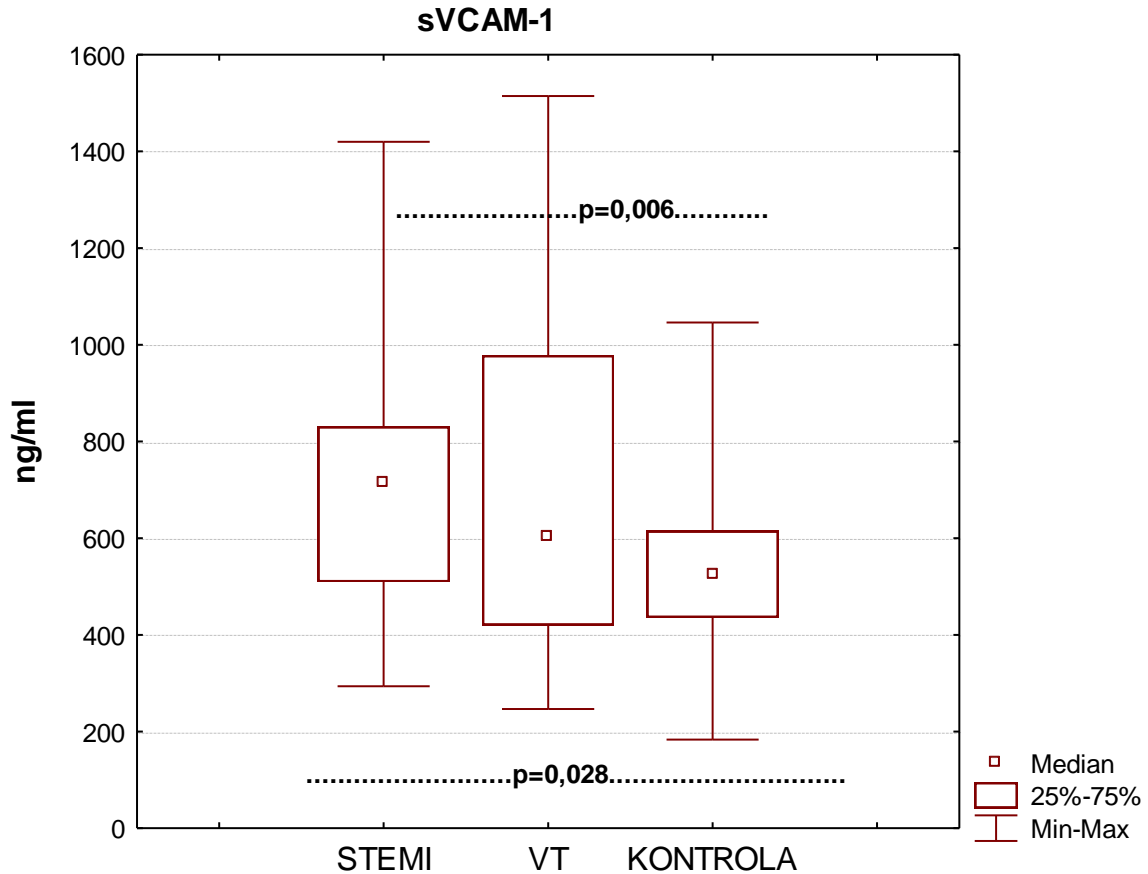
Slika 4. Razine CRP-a u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

Vrijednosti CRP-a (slika 4.) su bile značajno više u kontrolnoj skupini ($p=0,006$). Bolesnici s VT-om su imali više vrijednosti CRP-a od bolesnika sa STEMI.



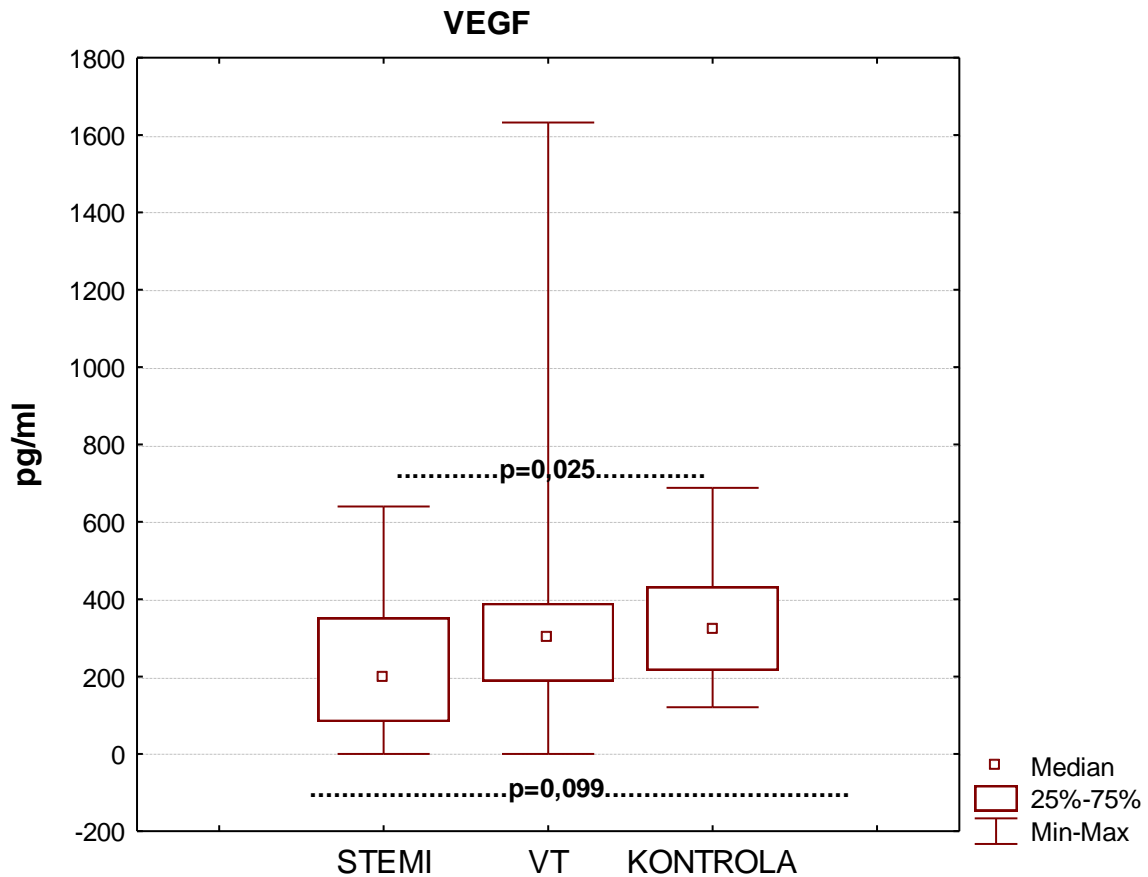
Slika 5. Razine sE-selektina u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

Na slici 5. smo pokazali da su vrijednosti sE-selektina niže kod ispitanika koji imaju STEMI i/ili VT u odnosu na kontrolnu skupinu. Značajne razlike smo našli u vrijednostima između bolesnika s VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu ($p=0,005$), a vrijednosti u istih bolesnika su bile značajno niže i od bolesnika koji imaju samo STEMI ($p=0,033$).



Slika 6. Razine sVCAM-1 u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

Za razliku od sE-selektina, razine sVCAM-1 su bile povišene (Slika 6.) u bolesnika sa STEMI i/ili VT-om u odnosu na kontrolnu skupinu, a statistički značajna razlika je pokazana između skupine sa STEMI i kontrolne skupine ($p=0,006$).



Slika 7. Razine VEGF-a u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini. Kvadrati predstavljaju 25. i 75. percentile, centralna točka medijan, a produžeci označavaju minimalne i maksimalne vrijednosti, (Kruskal-Wallis test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$; Mann-Whitney test, razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$).

I vrijednosti VEGF-a (slika 7.), kao i sE-selektina su bile niže u bolesnika sa STEMI i VT+STEMI nego u kontrolnoj skupini, a razlika je statistički značajna između bolesnika sa STEMI i kontrola ($p = 0,025$).

Tablica 11. Analiza markera endotelne disfunkcije u bolesnika s VT1 i VT2

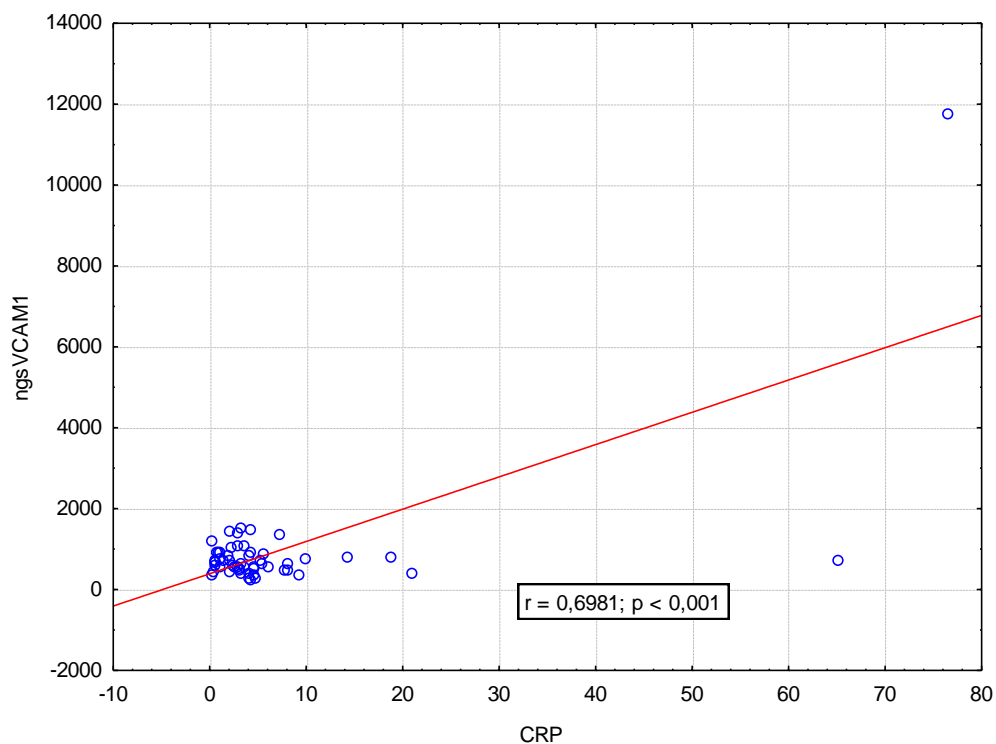
Varijabla		N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
ng sE-selectin	VT 1	12	43,656	35,161	64,949	27,096	109,685	Z=0,710 P=0,472
	VT 2	18	53,765	36,451	65,165	21,934	119,148	
ng sICAM-1	VT 1	12	178,851	165,268	220,873	152,960	270,110	Z=0,466 P=0,641
	VT 2	18	190,312	170,362	230,211	120,701	348,211	
ng sVCAM-1	VT 1	12	720,007	560,835	1158,056	283,272	11743,614	Z=1,356 P=0,175
	VT 2	18	559,519	399,033	866,023	246,439	1488,239	
ng sP-selectin	VT 1	12	89,087	65,457	110,389	32,979	146,127	Z=0,805 P=0,421
	VT 2	18	79,774	64,991	95,955	54,398	126,570	
pg VEGF-A	VT 1	12	352,056	255,931	581,636	,084	,527	Z=0,527 P=0,598
	VT 2	18	314,726	240,065	505,110	,081	,372	
CRP	VT 1	12	3,250	0,775	7,500	0,200	76,500	Z=0,487 P=0,626
	VT 2	18	4,100	2,475	7,700	0,200	65,200	

Analizom markera endotelne disfunkcije između ispitanika s VT1 i VT2 nismo našli statistički značajne razlike. Iako su vrijednosti sVCAM-1 puno više u bolesnika s VT1 nego VT2 nema statistički značajne razlike među njima (tablica 11.).

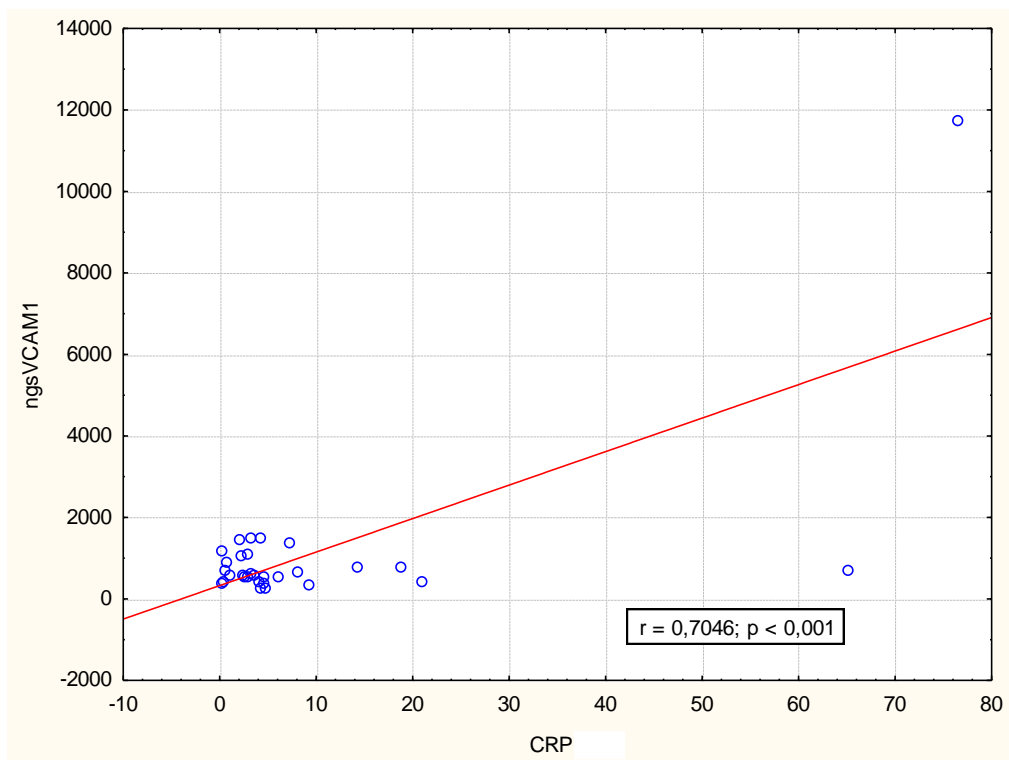
Tablica 12. Analiza markera endotelne disfunkcije u bolesnika s VT3 i VT4

Varijabla		N	Medijan	Q1	Q3	Min.	Max.	Mann Whitney Test
ng sE-selectin	VT 3	16	46,882	33,548	64,841	21,934	119,148	Z=0,665
	VT 4	14	48,818	40,861	68,390	30,967	109,685	P=0,506
ng sICAM-1	VT 3	16	177,578	169,514	208,776	144,470	348,211	Z=0,520
	VT 4	14	192,009	167,603	225,754	120,701	282,844	P=0,603
ng sVCAM-1	VT 3	16	567,413	445,074	767,363	246,439	1488,239	Z=1,165
	VT 4	14	748,947	421,396	1235,669	283,272	1174,614	P=0,244
ng sP-selectin	VT 3	16	81,870	59,752	96,188	32,979	126,570	Z=1,060
	VT 4	14	81,871	70,578	113,766	60,451	146,127	P=0,289
pg VEGF-A	VT 3	16	294,194	200,869	463,114	16,085	1001,601	Z=1,523
	VT 4	14	389,387	292,328	521,909	191,537	1632,481	P=0,128
CRP	VT 3	16	3,400	2,175	8,050	0,200	65,200	Z=0,249
	VT 4	14	4,250	1,800	7,400	0,200	76,500	P=0,803

Analizom markera endotelne disfunkcije između ispitanika s VT3 i VT4 također nismo našli statistički značajne razlike, međutim vrijednosti sVCAM-1 i VEGF-a su puno više u bolesnika s VT4 nego VT3 (tablica 12.).



Slika 8. Korelacija sVCAM-1 i CRP-a u svih bolesnika. (Spearman test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)



Slika 9. Korelacija sVCAM-1 i CRP-a u bolesnika s VT-om. (Spearman test; razlika je statistički značajna kod $p < 0,05$)

6. RASPRAVA

Naše istraživanje je bilo usmjereno na proučavanje endotelne disfunkcije u dva različita klinička entiteta u okviru kardiovaskularnih bolesti te mogućnost translacije i primjene dodatnih dijagnostičkih/prognostičkih čimbenika iz bazičnog i primijenjenog istraživanja u kliničku praksu. Povezanost i isprepletenost kardiovaskularnih bolesti s mehanizmima endotelne disfunkcije se nešto intenzivnije istražuje zadnjih dvadesetak godina, ali još su uvijek rijetke kliničke studije s relevantnim podacima u ovoj problematici. U ovoj smo studiji istraživali povezanost ventrikulske tahikardije i endotelne disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću, koja se u ovom istraživanju odnosi na akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom, STEMI. Istražili smo utječe li VT u bolesnika u akutnoj fazi STEMI na markere ED analizirajući moguće razlike u markerima ED u bolesnika s VT i STEMI u usporedbi s bolesnicima sa STEMI, a bez VT-a. Također smo istražili postoji li povezanost između pojedinih oblika VT-a u akutnom STEMI s pojedinim markerima ED. Dobivene rezultate smo uspoređivali s markerima ED u bolesnika bez preboljelog STEMI ili VT-a.

Treba istaknuti kako je ova skupina od 90 bolesnika relevantna za istraživanje uloge ED u VT i STEMI, jer ne uključuje oboljele od dijabetesa ni bolesnike izrazito pozne životne dobi, što su jedina dva za sada jasno dokazana čimbenika koja samostalno potiču i pojačavaju ED (29,30). Kardiovaskularni bolesnici uključeni u ovu studiju imaju tradicionalni čimbenike rizika za daljnji razvoj KVB: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija i ateroskleroza. U ovoj skupini su također rijetki bolesnici s ranijim aritmogenim i drugim KV incidentima te eventualnom proaritmogenom medikamentnom terapijom.

U ispitivanoj skupini, nema bolesnika s drugim kroničnim, što zaraznim što nezaraznim bolestima koje potiču, prolongiraju i pojačavaju endotelnu disfunkciju, poput kronične renalne insuficijencije, autoimunih bolesti, kroničnih zaraznih bolesti ili malignoma (31,35).

Velik broj ljudi u populaciji ima aterosklerozu, no ED je čini se ta koja utječe da u nekih postojanje aterosklerotskog plaka, zajedno s ostalim čimbenicima dovede do akutnog koronarnog sindroma, a u drugih ne (24). Sva su dosadašnja istraživanja ED i STEMI zapravo usmjerena ka traganju za jednim ili više predskazatelja, koji bi predispozicionirane i za život ugrožavajuće KV incidente ranije detektirali.

Svi ovdje istraživani pokazatelji su dokazano i medijatori ED. Međusobno se isprepliću i često djeluju sinergistički. Istraživanja su pokazala da nisu svi medijatori ED stalno prisutni u serumima pojedinaca ni da prisutnost pojedinih čimbenika ED nužno i uvjetuje KV bolest, a jedan od njih je VCAM-1 (85). Povišene vrijednosti VCAM-1 su dokazano i predskazatelj

budućih AKS u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (89). Povezanost ovog markera s VT/ VF nije do sada, prema dostupnim bazama podataka istražena ni publicirana. Istraživanjima su dokazane više vrijednosti ovog markera ED u STEMI (86) nego u druga dva oblika AKS. Na ulogu nekih od testiranih medijatora može utjecati i spol ispitanika. Naprimjer, vrijednosti P-selektina mogu biti bazalno povišene u muškaraca, međutim prema dosadašnjim spoznajama bez klinički prediktivne vrijednosti za KVB, dok je u žena predskazatelj budućih kardiovaskularnih incidenata (97, 98). E-selektin je istodobno i marker nikotinizma i serumski biljeg preboljelog IM u oba spola (34, 84). Od testiranih markera ED, samo je jedan dokazano i samostalno čimbenik rizika za KVB, a to je ICAM-1 (78,79), koji je ujedno, kako se čini, i ponajbolje istražen medijator i marker ED. ICAM-1 je marker preboljelog IM te pokazatelj tinjajuće ED (80), ali i predskazatelj reperfuzijskih aritmija (82). Što se pak tiče CRP-a, pojedini autori smatraju CRP, pri vrijednostima većima od tri, relevantnim predskazateljem KV incidenata samo u kombinaciji s povišenim i drugim medijatorima ED (90,112). Utvrđeno je npr. da su vrijednosti VCAM-1, više od 780 ng/mL pri prijemu zbog AKS, povezane s većim rizikom od ponovljenog AKS, bilo u smislu fatalnog ili nefatalnog IM ili UA s pozitivnom prediktivnom vrijednosti većom od 90%, u kombinaciji s CRP-om većim od 3mg/L pri prijemu (90). Pojedini istraživači su dokazali i smatraju niže vrijednosti VCAM-1, ICAM-1 i E- selektina, u odnosu na ishodišne, pokazateljima uspješne koronarne reperfuzije (61,94,100).

Pretraživanjem dostupnih baza podataka i literature, vidljivo je da su istraživanja o povezanosti ED i VT-a provedena u manjem obujmu no ona o povezanosti ED i akutnih koronarnih sindroma.

Jedna od pionirskih publikacija o povezanosti ED-a, VT-a i akutne okluzije koronarne arterije objavljena je krajem 90-tih godina prošlog stoljeća. Njome su autori utvrdili da se u štakora s jatrogeno okludiranom koronarnom arterijom VT javlja samo u slučaju postojanja ED-a, što su prethodno utvrdili alteriranim vazodilatatornim odgovorom na bradikinin. U tih je štakora zabilježena veća ventrikulska ektopična aktivnost te veća učestalost VT-a za trajanja koronarne ishemije. U njih su se češće javljale i hemodinamski nestabilne postreperfuzijske VT/VF (120). Tijekom sljedećih 10 godina su istraživanja VT-a i ED-a doživjela zamah. Autori publikacija o povezanosti VT-a i akutnih koronarnih sindroma s ED nisu razdvajali hemodinamski nestabilne VT od VF (11-15). Pojedini su autori istraživali povezanost pojedinih markera ED i intrahospitalnu pojavnost VT/VF-a nakon uspješne reperfuzije zbog

STEMI. Drugi su pak utvrdili i prepoznali vrijednosti CRP-a veću ili jednaku 10 mg/dL kao markera ED, pri prijemu zbog STEMI, podrazumijevajući spomenuti nalaz kao determinantu pojave hemodinamski deteriorirajuće VT/VF tijekom 48 sati po početku simptoma koronarne hipoperfuzije (12).

Istraživana je i povezanost CRP-a, kao markera ED s aktivacijom ICD-a. U tijeku su i istraživanja eventualne prediktivne uloge CRP-a kao pokazatelja koji bi ranije indentificirao bolesnike u kojih je indicirana ugradnja ICD-a zbog preživljene SCD u sklopu STEMI (11).

Prije nego izložimo analizu naših rezultata još jednom želimo napomenuti kako su istraživanja ED u sklopu KV bolesti važna kako za buduće bolje razumijevanje nastanka KV poremećaja, tako i kao eventualni potokaz ka bržem prepoznavanju i ranijem i učinkovitijem liječenju nastalih KV bolesti, a u pojedinim slučajevima i mogućoj prevenciji. Ovom studijom smo željeli dati naš doprinos novim spoznajama u procesu ED, osobito STEMI kompliciranog VT-om.

Analizirajući spolnu strukturu, još jednom smo pokazali kako je akutni koronarni sindrom bolest predominantno muškaraca. U skupini perakutnih VT nije bila ni jedna osoba ženskog spola. Svi bolesnici koji su se prezentirali iznenadnom srčanom smrću su bili muškarci. Slična je zastupljenost spolova bila i u kontrolnoj skupini. Analizirajući dobnu strukturu, bolesnici skupine STEMI i podskupine VT3 su bili šezdesetogodišnjaci, dok je prosječna dob ostalih ispitanika nešto niža.

Od drugih tradicionalnih faktora rizika za koronarnu bolest ovdje smo se osvrnuli na dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, pušenje i stupanj uhranjenosti ispitanika.

Ukupno je 29 bolesnika u trenutku uključenja liječilo arterijsku hipertenziju, a njih 12, od kojih ni jedan nije iz kontrolne skupine, je ranije u jednom navratu mjerio povišene vrijednosti krvnog tlaka, ali nije tome pridavao pozornost.

Hiperlipidemija je KV faktor rizika, gotovo ekskluzivno vezan za koronarne arterije (5). Ukupno je 16 bolesnika u trenutku uključenja u studiju znalo da ima i liječilo taj metabolički poremećaj, od kojih je njih 11 iz kontrolne skupine. Osmero bolesnika je znalo da ima dislipidemiju i svjesno je nije liječilo. Ukupno 52 bolesnika su bili pušači.

Statističkom analizom tradicionalnih faktora rizika za KVB između sve tri ispitivane skupine (kontrola, STEMI, VT+STEMI) dokazana je statistički značajna razlika u vrijednostima LDL-a ($p < 0,001$), triglicerida ($p < 0,001$) te u odnosu na pušački staž i ukupni broj popušanih cigareta ($p < 0,001$). Više vrijednosti LDL-a i triglicerida su nađene u bolesnika s VT+STEMI, dok nije bilo

značajnih razlika u odnosu na bolesnika sa STEMI. Zanimljivo je da je pušački status najizraženiji u skupinama VT1 i VT4. Vrijednosti „pack/year“ su bile slične u bolesnika STEMI i VT+STEMI skupine, ali su bile značajno povišene u odnosu na kontrolnu skupinu.

Pušenje je, uz aterosklerozu, bio prvi model kronične upale na kojoj se učilo i istraživalo o ED (34). Kako je u prethodnom tekstu navedeno, ED je čini se taj čimbenik koji može odrediti hoće li pojedinac s aterosklerozom imati pritajenu, tinjajuću, intravaskularnu upalu ili će se i u kojem obliku KVB, manifestirati (24).

Pojedinačno gledano, vrijednosti LDL-a, kolesterola i triglicerida su bile najniže u kontrolnoj skupini, što svjedoči o discipliniranom uzimanju terapije bolesnika s poznatom hiperlipidemijom.

Analizom rizičnih čimbenika u smislu dislipidemije i pušenja između podskupina VT, uočili smo da je veći broj popušanih cigareta u bolesnika s perakutnom VT, dok smo više vrijednosti LDL-a i triglicerida zapazili u bolesnika s VT-om tijekom akutne faze STEMI, a šest sati po reperfuziji. U bolesnika s nepostojanom VT su opservirane više vrijednosti kolesterola, dok su u bolesnika s postojanom VT zabilježene više vrijednosti LDL-a i veća količina popušanih cigareta.

Analizom deskriptivne statistike kliničkih i laboratorijskih parametara (BMI, sistoličkog i dijastoličkog tlaka, vrijednosti serumskog kalija, magnezija, kreatinina, broja leukocita i GUK-a te vrijednosti korigiranog QT intervala i EFLV) između tri ispitivane skupine i četiri podskupine VT-a, zapazili smo niže vrijednosti arterijskog tlaka u bolesnika s postojanom perakutnom VT, gdje se bilježe i niže vrijednosti korigiranog QT intervala, u odnosu na druge ispitivane skupine. Najniža zabilježena vrijednost EFLV je bila u skupini VT2 i VT3. To objašnjavamo hemodinamskim učincima VT prezentirane iznenadnom srčanom smrću, odnosno hipotenziji i tahikardiji. U istih su bolesnika zabilježene i niže vrijednosti Mg, što nije neočekivano u sklopu postojane VT, dok su vrijednosti K bile unutar referentnih. Vrijednosti kreatinina su bile više u bolesnika te dvije podskupine, no još uvijek unutar referentnih vrijednosti. Vrijednosti leukocita su bile značajno povišene u svih ispitivanih skupina u odnosu na kontrolnu, iako između bolesnika sa STEMI i VT+STEMI nije bilo statistički značajne razlike, što smatramo nespecifičnim biljegom akutne stresne reakcije. U bolesnika podskupina VT1 i VT4 bilježimo najviše maksimalne vrijednosti leukocita, što također ide u prilog i svjedoči općoj hemodinamskoj deterioraciji uslijed postojane VT prezentirane kardiorespiratornim arestom, a u tih su podskupina zabilježene i najniže vrijednosti EFLV.

Bolesnici kontrolne skupine, STEMI, VT+STEMI te druge dvije podskupine VT2 i VT3 se nisu značajnije razlikovale po testiranim parametrima.

Najviše vrijednosti BMI se bilježe u bolesnika kontrolne skupine.

Analizom vrijednosti troponina T kao pokazatelja vremenskog perioda do trenutka otvaranja krvne žile, utvrdili smo da su vrijednosti više u bolesnika s akutnom i nepostojanom formom VT-a. Značajno više vrijednosti maksimalnog CPK, kao indirektnog pokazatelja opsega infarkta, zabilježene su u bolesnika s perakutnom i postojanom formom VT-a, što je i očekivano, naime veći opseg infarkta znači veći obujam ishemije, samim time i veću proaritmogenu aktivnost (19).

Statističkom analizom markera ED u bolesnika kontrole skupine, STEMI i VT+STEMI skupine, utvrdili smo statistički značajne razlike u razini četiri ispitivana markera: sE-selektina ($p=0,017$), sVCAM-1 ($p=0,028$) i CRP-a ($p=0,030$) i VGF-a (kontrola/STEMI – $p=0,025$).

Vrijednosti CRP-a su bile značajno više u kontrolnoj skupini ($p=0.006$) u odnosu na bolesnike sa STEMI, a nema razlika u odnosu na bolesnike s VT-om. Vrijednosti CRP-a su bile nešto više u skupini VT+STEMI nego u STEMI skupini iako nije pokazana statistička značajnost. Bolesnici kontrolne skupine jesu imali hiperlipidemiju, doduše tretiranu statinom, i liječenu arterijsku hipertenziju u većem broju od bolesnika VT+STEMI i STEMI skupine. Ipak, ovaj rezultat je dijelom neočekivan i ne možemo ga u potpunosti objasniti, ali je u skladu s mišljenjem pojedinih autora o relativnoj nepouzdanosti CRP-a kao markera ED. Naime, u recentnijim se publikacijama vrijednosti CRP-a smatraju prediktivnima za KVB samo u kombinaciji s drugim povišenim markerima ED (90,112,113), iako postoje i publikacije koje samostalno razmatraju ulogu CRP-a u KVB (115).

I vrijednosti E-selektina su značajno više u bolesnika kontrolne skupine, a po vrijednostima slijede STEMI i VT+STEMI. Značajne razlike smo našli u vrijednostima između bolesnika s VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu ($p=0,005$), a vrijednosti u istih bolesnika su bile značajno niže i od bolesnika koji imaju samo STEMI ($p=0,033$). E-selektin je marker nikotinizma (34), ali i pokazatelj uspješne reperfuzije. Poznato je iz literature da i heparin dodatno snižuje njegove serumske vrijednosti (84). Svi su serumski STEMI skupine uzeti prije sistemske i intrakoronarne aplikacije heparina, dok je 18 seruma skupine VT+STEMI uzeto šest sati po reperfuziji i sistemskoj aplikaciji heparina, čime objašnjavamo niže vrijednosti ovog selektina u našem istraživanju.

Utvdili smo najviše mjerene vrijednosti sVCAM-1 u bolesnika VT+STEMI skupine, a slijede je STEMI i kontrolna skupina. Razine VCAM-1 su bile povišene u bolesnika sa STEMI i/ili VT-om u odnosu na kontrolnu skupinu, a statistički značajna razlika je pokazana između skupine sa STEMI i kontrolne skupine ($p=0,006$). Do sada, prema dostupnim bazama podataka, ne postoje publikacije u kojima se povezuju povišene vrijednosti ovog medijatora ED u bolesnika s VT+STEMI. VCAM-1 je predskazatelj intrahospitalnih komplikacija bolesnika primljenih zbog UA/ NSTEMI, u smislu ponovljenog AKS bilo kojeg oblika (od UA do fatalnog STEMI) i to s pozitivnom prediktivnom vrijednosti većom od 90%, pri vrijednosti VCAM-1 većoj od 780 ng/mL, u kombinaciji s CRP većim od 3 mg/L (90). VCAM-1 je prepoznat i kao samostalni predskazatelj budućih KV incidenata u bolesnika s preboljelim STEMI. U naših ispitanika, 14 bolesnika VT+STEMI skupine je imalo vrijednosti veće od navedenih, a STEMI bolesnika je bilo 10 s takvim vrijednostima. Jedine dvije rane „in-stent“ tromboze su se dogodile u VT+STEMI skupini (podaci nisu prikazani).

Najviše vrijednosti VEGF-a u našoj studiji našli smo ponovno u kontrolnoj skupini, a slijede je bolesnici VT+STEMI i STEMI skupine. Razlika je statistički značajna između bolesnika sa STEMI i kontrola ($p=0,025$). Uzroci povišenih vrijednosti VEGF-a, su kao i drugih markera ED, heterogeni. VEGF je biljeg revaskularizacije hipoksičnih tkiva (104), te je za očekivati njegove niže vrijednosti u bolesnika sa STEMI i/ili VT. VEGF je međutim i pokazatelj i protrombotske aktivnosti i veličine tromba u akutnom STEMI (103). U bolesnika VT+STEMI skupine su zabilježene više pojedinačne vrijednosti maksimalnog CPK nego u STEMI skupini, odnosno bila je jača ishemija i veći opseg IM, čime objašnjavamo razliku, iako statistički neznačajnu, između vrijednosti VEGF-a u bolesnika VT+STEMI i STEMI skupine. U ovom trenutku, prema dostupnim bazama podataka, ne postoje publikacije kojima se povezuju promjene u vrijednostima ovog medijatora ED u bolesnika s VT+STEMI.

U ovom dijelu rasprave ćemo prodisutirati neke razlike u ispitivanim čimbenicima koje nisu bile statistički značajne, ali su vidljive i potencijalno bi mogle imati ulogu ili se pokazati statistički značajnim parametrima na većem broju ispitanika. Statističkom analizom vrijednosti testiranih markera ED između bolesnika skupina VT1 i VT2 uočene su više, međutim statistički neznačajne razlike, VCAM-1, P-selektina i VEGF-a u skupini VT1, od kojih prednjači vrijednost VCAM-1. Bez obzira što vrijednosti nisu bile statistički značajne, dobro je ipak istaknuti da su kod bolesnika s perakutnom VT nađene više vrijednosti VCAM-1, što objašnjavamo podatkom da je VCAM-1 marker nikotinizma (34), a bolesnici te podskupine su

imali veći broj popušenih cigareta no bolesnici VT2 podskupine. Veću vrijednost VCAM-1 objašnjavamo i činjenicom da se jedine dvije rane „in-stent“ tromboze zabilježene baš u ovoj podskupini (podaci nisu prikazani). Uočene su bazalno povišene vrijednosti P-selektina u muškaraca (97), međutim za sada bez etablirane eventualne prediktivne vrijednosti za buduće KV incidente. P-selektin je dokazano povišen u svim akutnim koronarim sindromima (98-100), međutim u ovom trenutku, prema dostupnim bazama podataka, ne postoji publikacija kojom se povezuju povišene vrijednosti ovog medijatora ED u bolesnika s VT+STEMI. Visoke vrijednosti VCAM-1 potkrepljujemo većim brojem popušenih cigareta u bolesnika ove podskupine nego u VT2 te većom vrijednosti maksimalnog CPK nego u VT2 skupini, odnosno većim opsegom infarkta. U bolesnika VT2 podskupine, u kojoj su i bolesnici s postojanom VT, zabilježene su više vrijednosti CRP-a. Povišene vrijednosti CRP-a pri prijemu u bolesnika hospitaliziranih zbog STEMI kompliciranog VT-om se istražuju u svrhu ranije detekcije bolesnika kandidata za ICD (11,18), čemu u prilog ide i da je jedini bolesnik koji je postao nositeljem kardiovertera, pripadnik baš ove podskupine.

Analizom markera ED između ispitanika podskupina VT3 i VT4 također nismo utvrdili statistički značajne razlike, no utvrdili smo više vrijednosti VCAM-1 i VEGF u bolesnika VT4 podskupine. To je dakle podskupina koja objedinjuje bolesnike s postojanom VT tijekom akutne faze IM. Ove vrijednosti znače, kako je već navedeno, i veći opseg infarkta i veće komplikacije, međutim za sada nije utvrđena povezanost bilo koje, uključujući i postojanu formu VT-a tijekom akutne faze STEMI s analiziranim medijatorima ED. Potrebna su daljnja sustavna istraživanja sa što većim brojem ispitanika da bi se mogla rasvijetliti potencijalna uloga ova dva medijatora u STEMI+VT bolesnika. Takva istraživanja bi možda mogla potvrditi i potencijalnu prediktivnu vrijednost za pojavu VT-a u sklopu STEMI što bi moglo pomoći ranijem stratificiranju bolesnika koji su kandidata za ICD.

U našoj studiji smo analizirali i moguću korelaciju između faktora endotelne disfunkcije i nekih čimbenika rizika, odnosno mogućih pokazatelja KVS bolesti koje smo opisali u prethodnim rezultatima. Pokazali smo značajnu korelaciju ($p < 0,001$, $r = 0,705$) između VCAM-1 i CRP-a u bolesnika s VT+STEMI. Kao što je navedeno, utvrđene su povišene vrijednosti VCAM-1 u akutnom STEMI (86), kao što je i poznato da viši VCAM-1 u stabilnoj koronarnoj bolesti predskazuje buduće KV incidente (89). Utvrđena je pozitivna prediktivna vrijednost, veća od 90%, kombinacije CRP-a i VCAM-1 pri određenim vrijednostim s ponovnim intrahospitalnim AKS, u smislu fatalnog i nefatalnog IM te UA, međutim bez spominjanja VT-

a, u bolesnika hospitaliziranih zbog UA ili NSTEMI (90). Za sada ne postoje studije koje dovode u vezu CRP i VCAM-1 u bolesnika s VT-om tijekom akutne faze STEMI. U sklopu prethodne diskusije o varijabilnoj vrijednosti CRP-a kao samostalnog markera endotelne disfunkcije i njegove prediktivne vrijednosti u kombinaciji s VCAM-1 u STEMI (86), možemo pretpostaviti da kombinacija ova dva markera endotelne disfunkcije mogu imati i važnu prediktivnu vrijednost za VT+STEMI, što će naravno trebati dodatno istražiti u budućim studijama.

Glavna tema ovog istraživanja je bila VT, na podlozi akutne koronarne ishemije u smislu STEMI. Analizirajući sve navedeno možemo reći da smo u provedenoj studiji ispunili naše ciljeve i djelomično dokazali naše hipoteze. Nije međutim dokazana statistički značajna razlika između razina serumskih markera endotelne disfunkcije u bolesnika s pojedinim oblicima VT u bolesnika s KB, što je bila naša prva hipoteza. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se eventualno dokazala statistička značajnost razlika uočenih u ovom ispitivanju.

Našim smo istraživanjima dodatno potvrdili ulogu LDL-a i triglicerida kao rizičnih čimbenika za nastanak STEMI ili VT+STEMI, no ovi klinički laboratorijski pokazatelji nisu dovoljno osjetljivi u smislu prediktivne uloge ovih parametara u razvoju VT-a u sklopu STEMI.

Pušenje se i u ovim istraživanjima pokazalo kao značajan čimbenik nastanka teških, po život opasnih stanja u kardiovaskularnim bolestima, a statistički značajne razlike su nađene i u skupinama VT1 i VT4. BMI je u naših ispitanika sa STEMI i VT+STEMI bio niži u odnosu na kontrolnu skupinu kardiovaskularnih bolesnika bez STEMI i VT-a. U svih naših ispitanika s VT+STEMI smo pokazali značajno niže vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka u odnosu na kontrolnu skupinu, a značajne razlike su pokazane i unutar VT-skupina.

Naša istraživanja su po prvi put u jednoj kliničkoj studiji analizirala vrijednosti pojedinih markera endotelne disfunkcije u bolesnika s VT+STEMI. Za većinu istraživanih parametara (CRP, sE-selektin, sVCAM-1 i VEGF) smo našli statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. Za sve ove parametre nalazimo i razlike u njihovim serumskim razinama i između bolesnika sa STEMI i bolesnika s VT+STEMI. Iako razlike između ove dvije skupine bolesnika nisu u našoj studiji bile statistički značajne, vrijedno ih je istaknuti i dalje analizirati visoko osjetljivim testovima za detekciju ovih parametara, kao i na većem broju ispitanika, te je za očekivati da bi u budućnosti mogla postojati i određena prediktivna vrijednost ovih parametara za razvoj VT-a.

Također bi u budućim istraživanjima bilo značajno uspostaviti konsekutivna mjerenja pojedinih parametara visoko osjetljivim testovima tijekom akutne i kasnije rekonvalescentne faze bolesnika sa STEMI i VT+STEMI za bolje razumijevanje uloge i eventualne prediktivne vrijednosti mjerenih parametara endotelne disfunkcije. Dodatnu evaluaciju i značenje kombinacije VCAM-1 i CRP-a u prognostičkom i prediktivnom smislu u bolesnika s VT+STEMI će trebati obaviti u budućim kliničkim studijama.

Prema sadašnjim podacima u dostupnim bazama podataka, ne postoje istraživanja koja dovode u vezu povišene vrijednosti sVCAM-1 i sVEGF-a u bolesnika s bilo kojim oblikom VT-a u sklopu akutnog STEMI. Ovim istraživanjem je na kliničkoj razini prvi puta utvrđena povezanost navedenih markera ED s VT-om tijekom akutne faze STEMI. Potrebno je međutim, kao što smo već naveli nastaviti ova istraživanja kojima bi se moguće snažnije potvrdila njihova povezanost.

Daljnijim istraživanjem bi možda u kliničkom i praktičnom smislu pojedinačno mjerenje VEGF-a i VCAM-1 te zajedničko mjerenje i razmatranje VCAM-1 i CRP-a, moglo poslužiti kao dodatni laboratorijski pokazatelj, ali i kao mogući prognostički čimbenik pojavnosti VT-a u bolesnika s akutnim STEMI, ali možda i u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti u kojih VT do sada nije zabilježena, što bi moglo imati svoje praktično značenje i u mogućoj ranijoj modifikaciji terapije ugroženim bolesnicima.

Akutni STEMI predstavlja bujicu medijatora ED. Brojna istraživanja su dokazala povišene vrijednosti nekih ovdje testiranih markera ED tijekom bilo kojeg AKS. Međutim, nisu sva do sada provedena i publicirana istraživanja jednoznačno ukazala razlike u određenim pokazateljima ED između osoba bez koronarne bolesti, onih sa stabilnom koronarnom bolesti (121-125) te akutnim infarktom miokarda, bilo da je riječ o STEMI ili NSTEMI. Ni naša studije nije u tome iznimka i ne može za sada ponuditi jednoznačne i jasne odgovore o ulozi i prediktivnim vrijednostima mjerenih čimbenika endotelne disfunkcije, ali jasno pokazuje na razlike u pojedinim parametrima i njihov potencijal u kliničkoj laboratorijskoj primjeni.

Ovim smo istraživanjem stali uz bok rijetkim studijama koje istražuju povezanost markera endotelne disfunkcije VT-a u sklopu STEMI, a kliničkih studija ove vrste u dostupnim bazama podataka gotovo da nema.

Citokini i adhezijske molekule jesu i još će biti predmetom istraživanja, iako je vjerojatno pitanje dana kada će pojedini od njih, neki drugi čimbenici ili kombinacija ovih čimbenika postati važni parametri u determinaciji, kao i procjenjivanju aktivnosti i težine koronarne

bolesti. Zasigurno je ipak dug put ka boljem razumijevanju imunopatofiziologije endotelne disfunkcije.

Vjerujemo da će ova studija dati svoj važan doprinos saznanjima o endotelnoj disfunkciji u kardiovaskularnim bolestima, osobito pionirski doprinos istraživanju uloge i kliničkog značenja markera endotelne disfunkcije u razvoju VT-a.

7. LITERATURA

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
2. Ellis K, Dresing T. Tachyarrhythmias. U: Griffin BP, Topol EJ. *Manual of cardiovascular medicine*. 2. izd. Lippincott, Williams & Wilkins; 2004, str. 283-314.
3. Lerman BP. Ventricular arrhythmias. U: Goldman L, Ausiello D. *Cecil medicine*. 23. izd. Saunders Elsevier; 2008, str. 415-25.
4. Olgin E, Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. U: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8. izd. Saunders Elsevier; 2007, str. 863-925.
5. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 573-606.
6. Broad complex tachycardias in patients with symptoms. U: Hampton JR, Adlan D. *The ECG in practice*. 5. izd. Churchill Livingstone Elsevier; 2008, str. 110-34.
7. Šmalcelj A, Buljević B. Poremećaji ritma i provođenja. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 471-81.
8. Majidi M et al. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' in TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias. *Europace* 2008;10:988-97.
9. Jurkovicová O, Cagán S. Reperfusion arrhythmias. *Bratisl Lek Listy* 1998;99:162-71.
10. Osmancik PP, Stros P, Herman D. In-hospital arrhythmias in patients with acute myocardial infarction - the relation to the reperfusion strategy and their prognostic impact. *Acute Card Care* 2008;10:15-25.
11. Bellocci F, Biasucci LM, Gensini GF, i sur. Prognostic role of post-infarction C-reactive protein in patients undergoing implantation of cardioverter-defibrillators: design of the C-reactive protein Assessment after Myocardial Infarction to GUide Implantation of DEFibrillator (CAMI GUIDE) study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:293-9.
12. Kaneko H, Anzai T, Naito K, i sur. Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfused ST-elevation myocardial infarction. *J Card Fail* 2009;15:775-81.
13. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am J Med* 2008;121:797-804.

14. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD i sur. APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009;301:1779-89.
15. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L i sur. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1765-72.
16. Halkin A, Roth A, Lurie I, Fish R, Belhassen B, Viskin S. Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 200;38:1168-74.
17. ACC/AHA/ESC. 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:2099-2140.
18. De Sutter J, Tavernier R, De Bacquer D i sur. On behalf of the Cholesterol Lowering and Arrhythmias Recurrences after Internal Defibrillator Implantation (CLARIDI) Investigators. Coronary risk factors and inflammation in patients with coronary artery disease and internal cardioverter defibrillator implants. *Int J Cardiol* 2006;112:72-9.
19. Nikolić Heitzler V. Infarkt miokarda (sa ST-elevacijom). U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 573-606.
20. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4651-5.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
22. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs J i sur. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers inflammation and endothelial dysfunction *J Nutr* 2005;135:562-6.
23. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med* 2001;345:1419-21.
24. Libby P, Geng YJ, Sukhova GK, Simon DI, Lee RT. Molecular determinants of atherosclerotic plaque vulnerability. *Ann N Y Acad Sci* 1997;811:134-42.

25. Vivekananthan DP, Lauer MA. Acute myocardial infarction. U: Griffin BP, McRae AT, Messerli AW, Topol EJ. Manual of cardiovascular medicine. 2. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004, str. 3-26.
26. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20: 457-64.
27. Fuster V. Atherosclerosis thrombosis and vascular biology. U: Goldman L, Ausiello D. Cecil medicine. 23. izd. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008, str. 472-6.
28. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
29. Kirma C, Akcakoyun M, Esen AM i sur. Relationship between endothelial function and coronary risk factors in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2007;71:698-702.
30. Efimov A, Sokolova L, Sokolov M. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Diabetol Croat* 2001;30-4:115-120.
31. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
32. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl.K):12-6.
33. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS i sur. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
34. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D i sur. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
35. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 4):S1-14.
36. Stollberger C, Finsterer J. Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular atherosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:207-15.

37. Rupprecht H, Blauenberg C, Bickel C i sur. Impact of viral and bacterial infectious burden od long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:25-31.
38. Stollberger C, Moetzer G, Finstere S. Seroprevalence of antibodies to microorganism known to cause arterials and myocardial damage in patients with or without coronary stenosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:997-1002.
39. Kowalski M, Konturek PC, Pieniazek P i sur. Prevalence of Helicobacter Pylori infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous corornary angioplasty. *Digest Liver Dis* 2001;33:222-39.
40. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD i sur. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction of death. *Circulation* 2001;103:45-51.
41. Mizia-Steck K. Cytokines and adhesive molecules in detection of endothelial dysfunction *Pharmacol Rep* 2006;58:21-32.
42. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96:3042-7.
43. Martin J, Collot-Teixeira S, McGregor JL. The dialogue between endothelial cells and monocytes/macropahges in vascular syndromes. *Curr Pharm Des* 2007;13:1751-9.
44. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:320-8.
45. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 568-73.
46. Mendall MA, Patel P, Asante M i sur. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
47. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S.
48. Sukhija R, Fahdi I, Garza L i sur. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am J Cardiol* 2007;99:879-84.
49. Ballantyne CM, Entman ML. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:766-7.
50. Best PJ, Gersh BJ. Cell adhesion molecules and inflammation in acute coronary syndromes: markers and emerging risk factors. *Eur Heart J* 2001;22:1155-9.

51. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ i sur. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735-41.
52. Mizia-Stec K, Sior ZG, Haberka M i sur. In-stent coronary restenosis, but not the type of stent, is associated with impaired endothelial-dependent vasodilatation. *Kardiologia Polska* 2009;67:9-17.
53. Pálincás A, Tóth E, Amyot R, Rigo F, Venneri L, Picano E. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis. *Eur Heart J* 2002;23:1587-95.
54. Chequer G, Navarro TP, Nascimento BR i sur. Noninvasive assessment of endothelial function and ST segment changes during exercise testing in coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res* 2009;42:413-9.
55. Park CS, Youn HJ, Kim JH i sur. Relation between peripheral vascular endothelial function and coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary angiogram. *Int J Cardiol* 2006;113:118-20.
56. Jambrik Z, Venneri L, Varga A, Rigo F, Borges A, Picano E. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 2004;148:684-9.
57. Akcakoyun M, Kargin R, Tanalp AC i sur. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events and restenosis in patients undergoing coronary stent implantation: a prospective study. *Coron Artery Dis* 2008;19:337-43.
58. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I i sur. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001;85:571-5.
59. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis* 2001;156:451-6.
60. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.

61. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1210-6.
62. Sessa R, Di Pietro M, Santino I i sur. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149:403-11.
63. Samim A, Nugent L, Mehta PK, Shufelt C, Bairey Merz CN. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12:355-64.
64. Shah PK. Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time. *Circulation* 2000;101:1758-9.
65. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D i sur. Inflammation markers and risk stratification in patients with acute coronary syndromes: design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-95.
66. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
67. Suliman ME, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1603-10.
68. Ninomiya Y, Hamasaki S, Saihara K i sur. Comparison of effect between nitrates and calcium channel antagonist on vascular function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Heart Vessels* 2008;23:83-90.
69. Zhou RH, Frishman WH. The antiplatelet effects of nitrates: is it of clinical significance in patients with cardiovascular disease? *Cardiol Rev* 2010;18:198-203.
70. Heitzer T, Ollmann I, Köke K, Meinertz T, Munzel T. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves vascular nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:536-41.
71. Pyda M, Korybalska K, Ksiazek K i sur. Effect of heparin on blood vascular endothelial growth factor levels in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;98:902-5.

72. Bombardini T, Picano E. The coronary angiogenetic effect of heparin: experimental basis and clinical evidence. *Angiology* 1997;48:969-76.
73. Hirasawa Y, Nakagomi A, Kobayashi Y, Katoh T, Mizuno K. C-reactive protein and improves cardiac function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Circ J* 2009;73:639-46.
74. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
75. Lewinson C, Wolf S, ICAM-1 signaling in endothelial cells, *Pharmacological Reports* 2009, 61,22-32 ISSN 1734-1140
76. Semaan HB, Gurbel PA, Anderson JL i sur. The effect of chronic azithromycin therapy on soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:533-7.
77. Smith-Norowitz TA, Shani J, Weiser W i sur. Lymphocyte activation in angina pectoris. *Clin Immunol* 1999;93:168-75.
78. Becker A, van Hinsbergh VW, Jager A i sur. Why is soluble intercellular adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest.* 2002;32:1-8.
79. Malik I, Danesh J, Whincup P i sur. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971-6.
80. Siminiak T, Dye JF, Egdell RM, More R, Wysocki H, Sheridan DJ. The release of soluble adhesion molecules ICAM-1 and E-selectin after acute myocardial infarction and following coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1997;61:113-8
81. Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Holecki M, Kumor P. Inflammatory markers in a 2-year follow-up of coronary artery disease. *Heart Vessels* 2006;21:302-8.
82. Murohara T, Kamijikkoku S, Honda T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias. *Crit Care Med* 2000;28:1861-4.
83. Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S i sur. Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1: a marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? *Am Heart J* 1998;136:231-6.

84. Lerman A. Restenosis: another "dysfunction" of the endothelium. *Circulation* 2005;111:8-10.
85. Human sVCAM-1 Platinum ELISA, Product information and Manual, eBioscience.
86. Hassanabad ZF, Furman BL, Parratt JR, Aughey E. Coronary endothelial dysfunction increases the severity of ischaemia-induced ventricular arrhythmias in rat isolated perfused hearts. *Basic Res Cardiol* 1998;93:241-9.
87. Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kehayov I, Finkov B. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008;41:126-33.
88. Rallidis LS, Gika HI, Zolindaki MG, Xydas TA, Paravolidakis KE, Velissaridou AH. Usefulness of elevated levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in predicting in-hospital prognosis in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;92:1195-7.
89. Wallén NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1039-43.
90. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 2001;85:623-7.
91. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C i sur. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-42.
92. Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002;23:1569-74.
93. Luc G, Arveiler D, Evans A i sur. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003;170:169-76.
94. Smith-Norowitz TA, Shani J, Weiser W i sur. Lymphocyte activation in angina pectoris. *Clin Immunol* 1999;93:168-75.
95. Choussat R, Montalescot G, Collet J i sur. Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, or cytomegalovirus on the degree of inflammation

- and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:379-84.
96. Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO, Wagner DD. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:7450-4.
 97. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491-5.
 98. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24:2166-79.
 99. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K i sur. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995 1;92:1693-6.
 100. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T i sur. The time course of serum adhesion molecules levels after coronary intervention – comparison of PTCA and PTCA±STENT procedures. *Heart* 2002;78(Suppl I):A13.
 101. Mazaev AA, Naïmushin IaA, Khaspekova SG, Golubeva NV, Ruda Mla, Mazurov AV. Von Willebrand factor and soluble P-selectin in patients with non ST-Elevation acute coronary syndrome during treatment with glycoprotein IIb/IIIa antagonist eptifibatide. *Kardiologiia* 2007;47:4-9.
 102. Lähteenvuo JE, Lähteenvuo MT, Kivelä A i sur. Vascular endothelial growth factor-B induces myocardium-specific angiogenesis and arteriogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-1- and neuropilin receptor-1-dependent mechanisms. *Circulation* 2009;119:845-56.
 103. Korybalska K, Pyda M, Kawka E, Grajek S, Bręborowicz A, Witowski J. Interpretation of elevated serum VEGF concentrations in patients with myocardial infarction. *Cytokine* 2011 ;54:74-8.
 104. Ripa RS, Jørgensen E, Baldazzi F i sur. The influence of genotype on vascular endothelial growth factor and regulation of myocardial collateral blood flow in patients with acute and chronic coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;19:1-7.
 105. Olszewska-Pazdrak B, Hein TW, Olszewska P, Carney DH. Chronic hypoxia attenuates VEGF signaling and angiogenic responses by downregulation of KDR in human endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C1162-70.

106. Patel JV, Abraheem A, Chackathayil J i sur. Circulating biomarkers of angiogenesis as indicators of left ventricular systolic dysfunction amongst patients with coronary artery disease. *J Intern Med* 2009;265:562-7.
107. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
108. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M i sur. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
109. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
110. Koenig W, Sund M, Fröhlich M i sur. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
111. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL i sur. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
112. Morrow DA, Rifai N, Antman EM i sur. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
113. Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G i sur. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715-9
114. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT i sur. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
115. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.

116. Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM, Maseri A. Immune system activation follows inflammation in unstable angina: pathogenetic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1295-304.
117. Danesh J, Whincup P, Walker M i sur. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
118. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a "new" risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:328-31.
119. Cole C, Huang J. Exercise electrocardiographic testing. U: Griffin BP, McRae AT, Messerli AW, Topol EJ. *Manual of cardiovascular medicine* 2nd ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins; 2004, str. 557-577
120. Hassanabad ZF, Furman BL i sur. Coronary endothelial dysfunction increases the severity of ischaemia induced ventricular arrhythmias in rat isolated perfused hearts. *Basic Res. Cardiol.* 1998; 93(4):241-9
121. Jiménez-Navarro MF, Caballero-Borrego J, Rodriguez-Losada Ni sur. Influence of preinfarction angina on the release kinetics of endothelial progenitor cells and cytokines during the week after infarction. *Eur J Clin Invest* 2011 Apr 25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02529.x.
122. Mashru MR, Shah VK, Soneji SL i sur. Soluble levels of cell adhesion molecules (CAMs) in coronary artery disease. *Indian Heart J* 2010;62:57-63.
123. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, Kushiro T, Kanmatsuse K. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol* 2003;42:201-6.
124. Güray U, Erbay AR, Güray Y i sur. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004;96:235-40.
125. Patti G, Chello M, Gatto L i sur. Short-term atorvastatin preload reduces levels of adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the ARMYDA-ACS CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11:795-800.

8. ZAKLJUČAK

Rezultati naših istraživanja pokazuju da postoje značajne razlike u pojedinim kliničkim i laboratorijskim parametrima, kao i markerima endotelne disfunkcije između bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolne skupine:

Klinički i laboratorijski parametri:

1. Vrijednosti **LDL-a, triglicerida i ukupnog broja leukocita** su bile značajno povišene u bolesnika sa STEMI i VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu, dok između ove dvije skupine nije bilo značajne razlike.
2. Značajno više vrijednosti **cQT-a i GUK-a** su zabilježene u bolesnika s VT2 u odnosu na VT-1 skupinu.
3. Također se bilježi značajno veći **broj popušanih cigareta** u skupinama sa STEMI i VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovaj parametar je značajno viši i u ispitanika s VT3 u odnosu na ispitanike s VT4.
4. Zanimljivo je da su ispitanici iz kontrolne skupine imali viši **BMI** nego ispitanici sa STEMI ili VT+STEMI. BMI je značajno niži i u VT3 skupinu, u odnosu na VT4 skupinu.
5. Vrijednosti **sistolickog i dijastolickog tlaka** su bile značajno niže u bolesnika s VT+STEMI u odnosu na bolesnike sa STEMI ili kontrolnu skupinu. Također je vrijednost sistoličkog tlaka bila značajno niža u bolesnika s VT1 u odnosu na VT2 skupinu i u VT4 u odnosu na VT3 skupinu.

Markeri endotelne disfunkcije:

1. Analizom markera endotelne disfunkcije pokazali smo da postoje statistički značajne razlike u razinama **sE-selektina, sVCAM-1, VEGF i CRP-a** između svih ispitivanih skupina.
2. Vrijednosti **CRP-a** su bile značajno više u kontrolnoj skupini u odnosu na skupinu sa STEMI, kao i u skupini VT+STEMI, iako razlika nije bila statistički značajna.
3. Vrijednosti **sE-selektina** su bile značajno niže u skupini VT+STEMI u odnosu na ostale dvije ispitivane skupine, a značajno niže vrijednosti su i u skupini sa STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu.
4. Slično su vrijednosti **VEGF-a** bile niže u obje skupine u odnosu na kontrolnu, a statistički značajna razlika je pokazana između skupine sa STEMI i kontrolne skupine.
5. Razine **sVCAM-1** su bile više u skupinama sa STEMI i/ili VT-om u odnosu na kontrolnu skupinu, a značajna razlika je bila između kontrolne i skupine sa STEMI.
6. Pokazali smo značajnu korelaciju između **CRP-a i sVCAM-1** u bolesnika s VT+STEMI.
7. Nisu nađene razlike u testiranim markerima endotelne disfunkcije između različitih oblika STEMI+VT.

9. SAŽETAK

Ciljevi ovog istraživanja bili su sljedeći: 1. ispitati da li postoji povezanost pojedinih markera endotelne disfunkcije (ED) s pojavnošću ventrikulske tahikardije (VT) kao posljedice koronarne bolesti (KB), 2. analizirati moguće razlike u čimbenicima ED u bolesnika koji imaju VT kao posljedicu KB u odnosu na one u samom KB bez do sada zabilježene VT, 3. istražiti moguću povezanost između promjena u razini serumskih markera ED i pojavnosti pojedinih oblika VT u bolesnika s dokazanom KB. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 90 ispitanika koji su grupirani u tri skupine od po 30 ispitanika: 1. sa zabilježenom VT kao posljedicom dokazane KB (VT + STEMI), 2. s dokazanom KB STEMI, a bez zabilježene VT, 3. kontrolna skupina bez KB i bez VT. Nisu uključeni bolesnici sa šećernom bolesti, kongenitalnim poremećajima, bolesnici s idiopatskom VT ili obiteljskom hipertrofičnom kardiomiopatijom, te bolesnici s malignim i zaraznim bolestima. Svim ispitanicima uzeta je anamneza, učinjen fizikalni pregled, laboratorijske hematološke i biokemijske pretrage te određeni solubilni markeri ED – adhezijske molekule sICAM-1 i sVCAM-1, selektini sP-selektin i sE-selektin, faktor rasta VEGF i CRP. U svih je ispitanika učinjen EKG, u ispitanika kontrolne grupe ergometrija, a u prve dvije skupine bolesnika koronografija i monitorirana telemetrija tijekom prvih 24 sata po otvaranju koronarne arterije.

Rezultati naših istraživanja pokazuju da postoje značajne razlike u pojedinim kliničkim i laboratorijskim parametrima, kao i markerima endotelne disfunkcije između bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolne skupine. Klinički i laboratorijski parametri: 1. Vrijednosti **LDL-a, triglicerida i ukupnog broja leukocita** su bile značajno povišene u bolesnika sa STEMI i VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu, dok između ove dvije skupine nije bilo značajne razlike; 2. Značajno više vrijednosti **cQT-a i GUK-a** su zabilježene u bolesnika s VT2 u odnosu na VT-1 skupinu; 3. Također se bilježi značajno veći **broj popušanih cigareta** u skupinama sa STEMI i VT+STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovaj parametar je značajno viši i u ispitanika s VT3 u odnosu na ispitanike s VT4; 4. Zanimljivo je da su ispitanici iz kontrolne skupine imali viši **BMI** nego ispitanici sa STEMI ili VT+STEMI. BMI je značajno niži i u VT3 skupinu, u odnosu na VT4 skupinu; 5. Vrijednosti **sistolickog i dijastolickog tlaka** su bile značajno niže u bolesnika s VT+STEMI u odnosu na bolesnike sa STEMI ili kontrolnu skupinu. Također je vrijednost sistolickog tlaka bila značajno niža u bolesnika s VT1 u odnosu na VT2 skupinu i u VT4 u odnosu na VT3 skupinu. Marker endotelne disfunkcije: 1. Analizom markera endotelne disfunkcije pokazali smo da postoje statistički značajne razlike u razinama **sE-selektina, sVCAM-1, VEGF i CRP-a** između svih ispitivanih skupina; 2. Vrijednosti **CRP-a** su

bile značajno više u kontrolnoj skupini u odnosu na skupinu sa STEMI, kao i u skupini VT+STEMI, iako razlika nije bila statistički značajna; 3. Vrijednosti **sE-selektina** su bile značajno niže u skupini VT+STEMI u odnosu na ostale dvije ispitivane skupine, a značajno niže vrijednosti su i u skupini sa STEMI u odnosu na kontrolnu skupinu; 4. Slično su vrijednosti **VEGF-a** bile niže u obje skupine u odnosu na kontrolnu, a statistički značajna razlika je pokazana između skupine sa STEMI i kontrolne skupine; 5. Razine **sVCAM-1** su bile više u skupinama sa STEMI i/ili VT-om u odnosu na kontrolnu skupinu, a značajna razlika je bila između kontrolne i skupine sa STEMI; 6. Pokazali smo značajnu korelaciju između **CRP-a** i **sVCAM-1** u bolesnika s VT+STEMI; 7. Nisu nađene razlike u testiranim markerima endotelne disfunkcije između različitih oblika STEMI+VT.

10.SUMMARY

The objectives of this study were as follows: 1. to examine whether there is an association between individual markers of endothelial dysfunction (ED) with the occurrence of ventricular tachycardia (VT) as a consequence of coronary heart disease (CHD), 2. to analyze possible differences between ED factors in patients with VT as a consequence of CHD compared to those with CHD but without so far recorded VT, 3. to investigate possible association between changes in the levels of serum markers of ED and the incidence of certain forms of VT in patients with proven CHD. The study included a total of 90 subjects who were grouped into three groups of 30 subjects: 1. with documented VT as a result of proven CHD (VT + STEMI), 2. with proven CHD STEMI, and without recorded VT, 3. the control group without CHD and without VT. Patients with diabetes mellitus, congenital disorders, patients with idiopathic VT or family hypertrophic cardiomyopathy, and patients with malignant and infectious diseases were not included in the study. In all examinees medical history was collected, physical examination performed, laboratory hematology and biochemical tests done including certain soluble markers of ED-with adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1, selectins sP-selectin and sE-selectin and growth factors VEGF and CRP. ECG was performed in all subjects, ergometry in the control group subjects and in the first two groups of patients coronarography and monitored telemetry during the first 24 hours after coronary artery opening.

The results of our research have shown significant differences in certain clinical and laboratory parameters, as well as in markers of endothelial dysfunction between patients with STEMI, VT+STEMI and the control group of patients. Clinical and laboratory parameters: 1. **LDL, triglycerides and the total number of leukocytes** have been significantly increased in patients with STEMI and VT+STEMI compared to the control group, while, between the two groups no significant difference was recorded; 2. Significantly higher values of **cQT and glucose** have been recorded in patients with VT2 compared to VT-1 group; 3. Significantly higher **number of cigarettes smoked** have been recorded in groups with STEMI and VT+STEMI compared to the control group. This parameter was significantly higher also in examinees with VT3 compared to examinees with VT4; 4. It is interesting that examinees from the control group had higher **BMI** than examinees with STEMI or VT+STEMI. BMI was significantly lower in VT3 group, compared to VT4 group; 5. Values of **systolic and diastolic pressure** have been significantly lower in patients with VT+STEMI compared to patients with STEMI or the control group. Also, the value of systolic pressure was significantly lower in

patients with VT1 compared to VT2 group and in VT4 group compared to VT3 group. Markers of endothelial dysfunction: 1. By analyzing the markers of endothelial dysfunction we have demonstrated statistically significant differences between the levels of **sE-selectin**, **sVCAM-1**, **VEGF** and **CRP** in all investigated groups; 2. The values of **CRP** have been significantly higher in the control group compared to the group with STEMI, as well as in the group VT+STEMI, although the difference was not statistically significant; 3. The values of **sE-selectin** have been significantly lower in the group VT+STEMI compared to the other two examined groups, and significantly lower values have been recorded also in the group with STEMI compared to the control group; 4. Similarly lower levels of **VEGF** have been recorded in both groups compared to the control group, and statistically significant difference has been recorded between STEMI group and the control group; 5. The levels of **sVCAM-1** have been higher in the groups with STEMI and/or VT compared to the control group, and significant difference was recorded between the control group and the group with STEMI; 6. We have demonstrated a significant correlation between **CRP** and **sVCAM-1** in patients with VT+STEMI; 7. No differences have been found in tested markers of endothelial dysfunction between different types of STEMI+VT.

11. ŽIVOTOPIS

Vedrana Škerk je rođena 13. listopada 1983. godine u Zagrebu gdje završava osnovnu školu i II. Opću gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2007. godine. Nakon odrađenog pripravničkog staža, godine 2008. polaže stručni ispit. Od 2007. do 2008. godine radi u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu kao znanstveni novak (matični broj iz Upisa znanstvenika 298922) na projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske „Imunoreakcije na leptospire i hantaviruse“ (projekt broj: 143-1430115-0103). U siječnju 2009. započinje specijalizaciju iz interne medicine za Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“.

Na doktorski poslijediplomski studij iz područja Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala se 2008. godine, a u ožujku 2010. godine je obranila temu ove doktorske disertacije „Povezanost ventrikulske tahikardije i endotelne disfunkcije u bolesnika s koronarnom bolešću“. Dodatno je obrazovanje ostvarila kroz desetak tečajeva trajne edukacije iz interne medicine, posebno iz kardiologije u zemlji i inozemstvu. Dobitnica je Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za najbolji znanstveni rad studentske akademske godine 2006./2007. Rad je 2008. godine publiciran u CC časopisu.

Aktivno je sudjelovala na više domaćih, europskih i američkih znanstveno stručnih skupova s radovima iz imunologije, infektologije i kardiologije. Objavila je više znanstvenih i stručnih radova u međunarodno indeksiranim časopisima, te je u tri rada publiciranim u CC časopisima prvi autor.

Članica je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za reanimatologiju i European Society of Cardiology.

12.POPIS TABLICA I SLIKA

Tablica 1. Spolna struktura ispitanika uključenih u studiju

Tablica 2. Dobna struktura ispitanika uključenih u studiju

Tablica 3. Rizični faktori za razvoj kardiovaskularnih bolesti analizirani u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolne skupine

Tablica 4. Vrijednosti kreatinin fosfokinaze i srčanog troponina u bolesnika sa STEMI i VT+STEMI

Tablica 5. Klinički i laboratorijski parametri u ispitanika sa STEMI i/ili VT u odnosu na kontrolnu skupinu

Tablica 6. Klinički i laboratorijski parametri u ispitanika s VT-1 i VT-2

Tablica 7. Klinički i laboratorijski parametri u ispitanika s VT-3 i VT-4

Tablica 8. Analiza rizičnih čimbenika i pokazatelja razvoja kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s VT1 i VT2

Tablica 9. Analiza rizičnih čimbenika i pokazatelja razvoja kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s VT3 i VT4

Tablica 10. Deskriptivna statistika markera endotelne disfunkcije u ispitanika iz kontrolne skupine, te bolesnika sa STEMI i VT-om

Tablica 11. Analiza markera endotelne disfunkcije u bolesnika s VT1 i VT2

Tablica 12. Analiza markera endotelne disfunkcije u bolesnika s VT3 i VT4

Slika 1. Razine LDL-a u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 2. Razine triglicerida u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 3. Analiza pušačkog staža u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 4. Razine CRP-a u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 5. Razine sE-selectina u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 6. Razine sVCAM-1 u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 7. Razine VEGF-a u bolesnika sa STEMI, VT+STEMI i kontrolnoj skupini

Slika 8. Korelacija sVCAM-1 i CRP-a u svih bolesnika

Slika 9. Korelacija sVCAM-1 i CRP-a u bolesnika s VT-om